(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201992548 (13) A1

# (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
**2020.04.13**

(22) Дата подачи заявки
**2018.04.26**

(51) Int. Cl. ***G16H 50/20*** (2018.01)

## (54) СПОСОБ УКАЗАНИЯ, УСТРОЙСТВО ДЛЯ УКАЗАНИЯ И СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЛЯ ИХ МОДЕЛИРОВАНИЯ

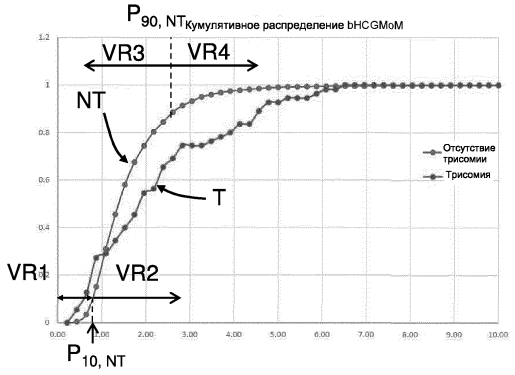
(31) **2018813**
(32) **2017.04.28**
(33) **NL**
(86) **PCT/NL2018/050278**
(87) **WO 2018/199762 2018.11.01**

(71) Заявитель:
**БРЕЙНСКАН ХОЛДИНГ Б.В. (NL)**

(72) Изобретатель:
**Медденс Марк (NL)**

(74) Представитель:
**Нилова М.И. (RU)**

(57) Обеспечены способ указания и устройство для указания, а также способ моделирования для моделирования способа указания и устройства для указания. Способ указания и устройство для указания обеспечивают объединенное прогностическое значение для предсказания состояния у индивида на основании множества частичных прогностических значений, полученных из набора значений параметров, значимых для указанного состояния, которые определяются для индивида. Способ моделирования обеспечивает возможность надлежащего выбора параметров для использования и определяет назначение частичных прогностических значений значениям параметра.




201992548 A1

201992548 A1

# СПОСОБ УКАЗАНИЯ, УСТРОЙСТВО ДЛЯ УКАЗАНИЯ И СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЛЯ ИХ МОДЕЛИРОВАНИЯ

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящее изобретение относится к способу указания для обеспечения диагностического индикатора.

[0002] Настоящее изобретение также относится к устройству указания для обеспечения диагностического индикатора.

[0003] Настоящее изобретение дополнительно относится к способу моделирования для идентификации параметров и задания критериев оценки для обеспечения определения способа указания и/или устройства для указания.

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] Во многих случаях применения желательным является обеспечение диагностического индикатора, т.е. прогностического значения, которое указывает вероятность того, что у индивида имеется или может появиться состояние. Для конкретного случая применения часто доступны множество параметров, которые до некоторой степени действительно могут быть связаны с конкретным состоянием, но взятые по отдельности, эти параметры не являются достаточными для надежного указания вероятности наличия указанного состояния.

[0005] Диагностический индикатор, например, считают полезным при диагностике психических расстройств, например, для

помощи врачу-психиатру при постановке правильного диагноза с использованием биомаркеров. Биомаркер задают в качестве характеристики, которую объективно измеряют и оценивают в качестве индикатора нормальных биологических процессов, патогенных процессов или фармакологических реакций на терапевтическое вмешательство. Например, известны различные биомаркеры, которые считаются до некоторой степени показательными для большого депрессивного расстройства (расстройства MDD) (см. PCT/NL2014/050054). Однако многие из них являются относительно слабыми индикаторами, и часто распределение таких индикаторов для группы исследования по существу перекрывает распределение контрольной группы.

## РАСКРЫТИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] Задача настоящего изобретения состоит в обеспечении способа указания для обеспечения диагностического индикатора, использующего надлежащие связанные с ним параметры согласно надлежащим критериям оценки.

[0007] Также задача настоящего изобретения состоит в обеспечении устройства указания для обеспечения диагностического индикатора, использующего надлежащие связанные с ним параметры согласно надлежащим критериям оценки.

[0008] Еще одна задача настоящего изобретения состоит в обеспечении способа моделирования, который является подходящим для идентификации надлежащих параметров и задания критериев оценки для обеспечения определения способа указания и/или устройства для указания.

[0009] В соответствии с представленным выше в пункте 1 приложенной формулы заявлен способ моделирования. Способ моделирования выполнен с возможностью идентификации одного или более индикаторных параметров и задания критериев оценки, используемых способом указания и/или устройством для указания для выдачи объединенного прогностического значения для вероятности наличия у индивида состояния на основании отдельных соответствующих значений параметра, определенных для указанных индикаторных параметров с участием указанного индивида и с использованием указанных критериев оценки. Способ моделирования включает последовательность этапов, выполняемых для каждого индикаторного параметра в наборе параметров. Эта последовательность этапов может быть повторена для каждого из параметров. Альтернативно к указанной последовательности могут быть одновременно применены два или более параметров, или все параметры, например, при использовании параллельного процессора или вычислительных ресурсов с привлечением широкого круга лиц (crowd computing resources). Последовательность этапов может быть применена к параметрам, которые еще не исследованы. Альтернативно или дополнительно набор параметров, к которым применяется последовательность этапов, может быть получен из более ранних исследований, в которых предлагаются отношение между определенными параметрами и указанным состоянием. Способ моделирования включает идентификацию контрольной группы и группы исследования с применением "Золотого Стандарта" (Golden Standard). Для объектов первой группы (контрольной группы) выносится независимое и надежное заключение о том, что наличие у них указанного состояния является маловероятным. Для объектов второй группы (группы исследования) выносится независимое и

надежное заключение о том, что наличие у них указанного состояния является вероятным. Разделение на эти две группы согласно золотому стандарту может быть задано, например, экспертами в данной области техники, такими как эксперты-медики. В зависимости от обстоятельств формулировка "вероятный" может подразумевать абсолютную уверенность в наличии указанного состояния или может подразумевать, что вероятность наличия указанного состояния превышает минимальное значение. Формулировка "маловероятный" является комплементарной формулировке "вероятный".

[0010] В качестве примера первой формулировки, указанное состояние, которое подлежит исследованию, может быть сведено к наличию трисомии у новорожденного ребенка. В этом случае после рождения ребенка наличие или отсутствие этого состояния может быть определено с достоверностью. В качестве примера второй формулировки, указанное заболевание, которое подлежит исследованию, может состоять в том, страдает ли человек большим депрессивным расстройством (major depressive disorder, MDD). По причине гетерогенной природы расстройства MDD и симптоматического перекрытия с другими психическими и соматическими расстройствами, диагноз может быть осложнен. Обычно вероятность наличия у человека такого расстройства указывают величиной в диапазоне от 0 до 100. В этом случае можно считать, что у людей, имеющих значение этой величины ниже порогового значения (например, 10), наличие такого расстройства является маловероятным, и их относят к первой группе (контрольной группе), и что у людей, имеющих это значение, равное пороговому значению или выше него, наличие такого расстройства является вероятным, и их относят к второй группе (группе исследования).

[0011] Теперь для каждого индивида в первой группе получено соответствующее первое значение для каждого индикаторного параметра. Следует отметить, что назначение одной из первой группы и второй группы может иметь место в момент времени, последующий за временем получения первого значения. Например, с целью получения значений параметра мать может быть приглашена к медицинскому исследованию во время ее беременности, и назначение в первую или вторую группу может иметь место после родов ребенка.

[0012] Первые значения, полученные таким образом, используются для определения первого распределения для индикаторного параметра.

[0013] Те же этапы выполняют для второй группы объектов, которая, вероятно, имеет указанное состояние согласно Золотому стандарту. Т.е. соответствующее второе значение для индикаторного параметра получают с участием каждого индивида во второй группе, и второе распределение получают на основании набора вторых значений, полученных таким образом.

[0014] На следующем этапе соответствующее значение индикаторного параметра определяют для каждого из распределений в первом заданном процентиле ниже 50. Например, первый заданный процентиль составляет 30, и определяют значение $30^{-го}$ процентиля первого и второго распределения, т.е. соответствующие значения параметра, для которых кумулятивная вероятность (вероятностная мера) этих двух распределений составляет 30%.

[0015] Затем определяют, какое из первого и указанного второго распределения имеет более высокое значение параметра для

первого заданного процентиля, и это распределение идентифицируют как выбранное распределение.

[0016] Затем определяют значение параметра во втором заданном процентиле ниже 50 для выбранного распределения. Второй заданный процентиль может быть тем же, что и первый заданный процентиль, или может отличаться от него, например, может составлять 10 или 20, т.е. значение параметра, при котором вероятностная мера выбранного распределения составляет 10% или 20% соответственно.

[0017] Значение параметра, полученное таким образом, задает по меньшей мере первый диапазон значений с этим значением параметра в качестве верхней границы и второй диапазон значений с этим значением параметра в качестве нижней границы.

[0018] В зависимости от того, какое из первого (относящегося к контрольной группе) и второго (относящегося к группе исследования) распределений является выбранным распределением, частичные прогностические значения назначают диапазонам значений. Если выбранным распределением является первое распределение, частичное прогностическое значение назначают первому диапазону значений, который является более сильным индикатором для указанного состояния, чем частичное прогностическое значение, которое назначают второму диапазону значений. Если выбранным распределением является второе распределение, частичное прогностическое значение назначают первому диапазону значений, который является более сильным индикатором для отсутствия указанного состояния, чем частичное прогностическое значение, назначенное второму диапазону значений. Альтернативно или

дополнительно аналогичные этапы могут быть применены при рассмотрении распределений третьего заданного процентиля выше 50. Т.е. соответствующее значение параметра каждого из распределений определяют для третьего заданного процентиля, например, 70, и для третьего заданного процентиля выбирают распределение, имеющее более низкое значение параметра.

[0019] Затем значение параметра определяют для четвертого заданного процентиля выше 50 для выбранного распределения. Четвертый заданный процентиль может быть тем же, что и первый заданный процентиль, или может отличаться от него, например, может составлять 80 или 90, т.е. значение параметра, для которого вероятностная мера в правом "хвосте" выбранного распределения составляет 20% или 10% соответственно. Значение параметра, полученное таким образом, задает по меньшей мере третий диапазон значений с этим значением параметра в качестве верхней границы и четвертый диапазон значений с этим значением параметра в качестве нижней границы.

[0020] Подобным образом, как и для первого и второго диапазонов значений, назначается частичное прогностическое значение. Если выбранным распределением является первое распределение, частичное прогностическое значение, назначенное четвертому диапазону значений, является более сильным индикатором для указанного состояния, чем частичное прогностическое значение, назначенное третьему диапазону значений. Если выбранным распределением является второе распределение, частичное прогностическое значение, назначенное четвертому диапазону значений, является более сильным индикатором для отсутствия указанного состояния, чем частичное

прогностическое значение, назначенное третьему диапазону значений.

[0021] Следует отметить, что совсем необязательно назначать одиночное значение каждому из диапазонов. Например, согласно одному варианту реализации назначают частичные прогностические значения, имеющие величину, которая уменьшается согласно ступенчатой функции вероятностной меры выбранного распределения для значения параметра в пределах указанного первого и/или указанного второго диапазонов значений и/или в пределах указанных третьего и/или четвертого диапазонов значений. Например, величина может ступенчато уменьшаться в левом "хвосте" выбранного распределения от значения 7 в диапазоне, в котором вероятностная мера составляет меньше 1%, до значения 2 в диапазоне, в котором вероятностная мера находится между 1% и 5%, и до значения 1 в диапазоне, в котором вероятностная мера находится между 5% и 10%, и, аналогично, величина может ступенчато уменьшаться в правом "хвосте" выбранного распределения от значения 7 в диапазоне, в котором вероятностная мера составляет меньше 1%, до значения 2 в диапазоне, в котором вероятностная мера находится между 1% и 5%, и до значения 1 в диапазоне, в котором вероятностная мера находится между 5% и 10%. В диапазоне между первым значением и вторым значением, где вероятностная мера для выбранного левого "хвоста" является более высокой, и вероятностная мера для выбранного правого "хвоста" является даже более высокой, чем 10%, указанную величину устанавливают на 0. Указанная величина определяет степень, до которой частичное прогностическое значение является показательным. Если выбранным распределением является первое распределение, более высокая величина подразумевает, что указанное частичное прогностическое значение

является более сильным индикатором для указанного состояния, и в то же время если выбранным распределением является второе распределение, более высокая величина подразумевает, что указанное частичное прогностическое значение является более сильным индикатором для отсутствия указанного состояния. Например, указание наличия данного состояния может быть обеспечено тем, что знак частичного прогностического значения является положительным, и указание отсутствия данного состояния может быть обеспечено отрицательным знаком частичного прогноза. Таким образом, частичные прогностические значения могут быть просто добавлены для получения объединенного прогностического значения. Альтернативно положительный знак и отрицательный знак могут использоваться для указания отсутствия или наличия данного состояния при условии, что это соглашение систематически применяется для каждого из параметров. Величина, назначенная таким образом, соответственно определяет относительный вклад для параметра, зависящий от значения параметра. В этом отношении следует отметить, что выбранное распределение, задающее первый и второй диапазоны, не обязательно является тем же, что и выбранное распределение, задающее третий и четвертый диапазоны.

[0022] В качестве альтернативы, величина назначенных частичных прогностических значений может уменьшаться в соответствии с непрерывной функцией вероятностной меры выбранного распределения для значения параметра в пределах указанного первого и/или указанного второго диапазонов значений, и/или в пределах указанных третьего и/или четвертого диапазонов значений. Например, указанная величина может уменьшаться непрерывным образом в левом "хвосте" выбранного распределения от значения 7 в диапазоне, в котором вероятностная мера составляет

меньше 1%, до значения 0 в диапазоне, в котором вероятностная мера больше 10%. Аналогично в правом "хвосте" выбранного распределения указанная величина может уменьшаться от значения 7 в диапазоне, в котором вероятностная мера составляет меньше 1%, до значения 0 в диапазоне, в котором вероятностная мера увеличивается выше 10%. Для каждого из индикаторных параметров и для каждого левого "хвоста" выбранного распределения и правого "хвоста" выбранного распределения соответствующая функция величины может быть назначена независимо от другой функции.

[0023] Задание диапазонов значений и назначенные частичные прогностические значения определяют, до какой степени значения для указанных индикаторных параметров, определенных для конкретного индивида, вносят вклад в объединенное прогностическое значение, которое указывает на наличие состояния или его отсутствие у указанного конкретного индивида. Альтернативно или дополнительно может быть применено взвешивание, которое назначает более высокий или более низкий вес частичному прогностическому значению для параметра относительно весов, назначенных частичным прогностическим значениям для других параметров. Также может быть рассмотрено использование различных взвешиваний и различных назначений частичных прогностических значений для выбранного левого "хвоста" и выбранного правого "хвоста" соответственно.

[0024] С использованием способа моделирования, представленного выше, может быть смоделировано устройство для указания, как описано ниже. Устройство для указания предназначено для вычисления объединенного прогностического значения, показательного для вероятности наличия состояния у индивида.

Устройство содержит модуль выдачи значения параметра, модуль назначения частичного прогностического значения и объединительный модуль.

[0025] Модуль выдачи значения параметра выдает для указанного индивида соответствующие отдельные значения для набора индикаторных параметров, показательных для указанного состояния. Каждый из индикаторных параметров связан с соответствующими диапазонами значений параметра, включая один или более из пары первого диапазона значений и второго диапазона значений и пары третьего диапазона значений и четвертого диапазона значений. Модуль назначения частичного прогностического значения определяет для каждого из индикаторных параметров, который из связанных с ним диапазонов значений содержит отдельное значение для этого индикаторного параметра, и определяет частичное прогностическое значение, которое должно быть назначено этому отдельному значению согласно связанному с ним диапазону значений. Объединительный модуль определяет объединенное прогностическое значение путем объединения частичных прогностических значений, полученных для каждого из параметров.

[0026] Устройство для указания, полученное с использованием способа моделирования, как описано выше, отличается тем, что пара первого диапазона значений и второго диапазона значений и/или пара третьего диапазона значений и четвертого диапазона значений и связанные с ними частичные прогностические значения относятся к вышеуказанному первому распределению и вышеуказанному второму распределению, так что первый диапазон значений имеет значение параметра первого выбранного распределения для второго процентиля в качестве верхней границы, и второй диапазон значений

имеет это значение параметра в качестве нижней границы. Устройство для указания, полученное способом моделирования, как описано выше, также отличается тем, что частичное прогностическое значение, назначенное первому диапазону значений, вносит больший вклад в объединенное прогностическое значение, предсказывающее указанное состояние, чем частичное прогностическое значение, назначенное второму диапазону значений, если первым выбранным распределением является первое распределение, и в то же время частичное прогностическое значение, назначенное первому диапазону значений, вносит больший вклад в объединенное прогностическое значение, предсказывающее отсутствие указанного состояния, чем частичное прогностическое значение, назначенное второму диапазону значений, если выбранным распределением является второе распределение. Аналогично устройство для указания, полученное таким образом, отличается тем, что третий диапазон значений имеет значение параметра второго выбранного распределения в качестве верхней границы, и тем, что четвертый диапазон значений имеет это значение параметра в качестве нижней границы. Кроме того, в устройстве для указания, полученном таким образом, частичное прогностическое значение, назначенное четвертому диапазону значений, вносит больший вклад в объединенное прогностическое значение, предсказывающее указанное состояние, чем частичное прогностическое значение, назначенное третьему диапазону значений, если вторым выбранным распределением является первое распределение, и в то же время частичное прогностическое значение, назначенное четвертому диапазону значений, вносит больший вклад в объединенное прогностическое значение, предсказывающее отсутствие указанного состояния, чем частичное прогностическое значение, назначенное

третьему диапазону значений, если вторым выбранным распределением является второе распределение.

[0027] Аналогично с использованием способа моделирования, представленного выше таким образом, может быть смоделирован способ указания, как описано ниже. Способ указания предназначен для вычисления объединенного прогностического значения, показательного для вероятности наличия состояния у индивида. Способ указания включает этап определения отдельного параметра, этап связывания диапазона, этап назначения частичного прогностического значения и этап объединения.

[0028] Этап определения отдельного параметра включает определение соответствующих значений отдельного параметра для набора индикаторных параметров, показательных для наличия указанного состояния у индивида. Этап связывания диапазона включает связывание каждого из индикаторных параметров с парой первого диапазона значений и второго диапазона значений и/или парой третьего диапазона значений и четвертого диапазона значений. Каждый из заданных диапазонов значений параметра связан с частичным прогностическим значением, указывающим степень, до которой значение параметра в этом заданном диапазоне значений является показательным для указанного состояния. На этапе назначения частичного прогностического значения определяют для индивида для каждого из параметров, какой диапазон из связанных с ним заданных диапазонов значений содержит определенное значение отдельного параметра для указанного параметра, и определяют частичное прогностическое значение для связанного с ним заданного диапазона значений. На этапе объединения обеспечивают объединенное прогностическое значение для индивида путем

объединения частичных прогностических значений, полученных для каждого из параметров.

[0029] Способ указания, полученный с использованием способа моделирования, как описано выше, отличается тем, что пара первого диапазона значений и второго диапазона значений и/или пара третьего диапазона значений и четвертого диапазона значений и связанные с ними частичные прогностические значения относятся к вышеуказанному первому распределению и вышеуказанному второму распределению, так что первый диапазон значений имеет значение параметра первого выбранного распределения для второго процентиля в качестве верхней границы, и второй диапазон значений имеет это значение параметра в качестве нижней границы. Способ указания, полученный с использованием способа моделирования, как описано выше, также отличается тем, что частичное прогностическое значение, назначенное первому диапазону значений, вносит больший вклад в объединенное прогностическое значение, предсказывающее наличие указанного состояния, чем частичное прогностическое значение, назначенное второму диапазону значений, если первым выбранным распределением является первое распределение, и в то же время частичное прогностическое значение, назначенное первому диапазону значений, вносит больший вклад в объединенное прогностическое значение, предсказывающее отсутствие указанного состояния, чем частичное прогностическое значение, назначенное второму диапазону значений, если выбранным распределением является второе распределение. Аналогично способ указания, полученный таким образом, отличается тем, что третий диапазон значений имеет значение параметра второго выбранного распределения в качестве верхней границы, и тем, что четвертый диапазон значений имеет это значение параметра в качестве нижней

границы. Кроме того, в способе указания, полученном таким образом, частичное прогностическое значение, назначенное четвертому диапазону значений, вносит больший вклад в объединенное прогностическое значение, предсказывающее наличие указанного состояния, чем частичное прогностическое значение, назначенное третьему диапазону значений, если вторым выбранным распределением является первое распределение, и в то же время частичное прогностическое значение, назначенное четвертому диапазону значений, вносит больший вклад в объединенное прогностическое значение, предсказывающее отсутствие указанного состояния, чем частичное прогностическое значение, назначенное третьему диапазону значений, если вторым выбранным распределением является второе распределение.

[0030] Способ указания и/или устройство для указания согласно настоящему изобретению могут обеспечивать указание наличия состояния у индивида с относительно высоким качеством, даже если доступные параметры являются только слабо показательными. Способ моделирования согласно настоящему изобретению позволяет моделировать такой способ указания или устройство для указания для различных случаев применения систематическим и эффективным образом.

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0031] Эти и другие аспекты описаны более подробно со ссылкой на сопроводительные чертежи, на которых:

[0032] На ФИГ. 1 схематично показан один вариант реализации способа моделирования согласно настоящему изобретению;

[0033] На ФИГ. 2A-2J показаны приведенные в качестве примера распределения биомаркера;

[0034] На ФИГ. 3 показан аспект одного варианта реализации способа моделирования, показанного на ФИГ. 1;

[0035] На ФИГ. 4 показаны варианты реализации устройства для моделирования и устройства для указания согласно настоящему изобретению;

[0036] На ФИГ. 5A, 5B показаны ROC-кривые для результатов, полученных в первом случае применения;

[0037] На ФИГ. 6A, 6B показаны результаты, полученные с использованием аспекта способа, описанного со ссылкой на ФИГ. 3, во втором случае применения; на ФИГ. 6A, 6B соответственно показаны множество остальных биомаркеров и значений меры качества в форме функции значения критерия выбора;

[0038] На ФИГ. 7A, 7B и 7C соответственно показана статистическая значимость меры качества для трех наборов параметров во втором случае применения;

[0039] На ФИГ. 8 показаны ROC-кривые для указанных трех наборов параметров во втором случае применения.

ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0040] Подобные ссылочные символы на различных чертежах указывают подобные элементы, если не указано иное.

СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ

[0041] Пример способа моделирования для обеспечения определения способа указания и/или устройства для указания, как определено в приложенной формуле, схематично показан на ФИГ. 1.

[0042] Способ моделирования выполнен с возможностью идентификации одного или более индикаторных параметров и определения критериев оценки, предназначенных для использования в способе указания и/или устройстве для указания при выдаче комбинированного значения прогноза для вероятности наличия у человека некоторого состояния на основании индивидуальных соответствующих значений параметра, определенных для указанных индикаторных параметров с указанным человеком и указанными критериями оценки. Как показано на ФИГ. 1, способ моделирования включает следующие этапы, которые применяются для каждого индикаторного параметра в наборе индикаторных параметров.

[0043] На первом этапе S21A получают соответствующее первое значение для индикаторного параметра для первой группы объектов, наличие у которых указанного состояния согласно золотому стандарту (Golden Standard) маловероятно. На этапе S22A определяют первое распределение первых значений, полученных таким образом. Аналогично, получают распределение вторых значений для второй группы объектов, наличие у которых указанного состояния согласно золотому стандарту маловероятно. Например, на ФИГ. 2A показано относительное распределение параметра для каждой из первой и

второй групп, в данном случае, например, это параметр bHCGMoM, который, как считают, является индикаторным для вероятности рождения ребенка, имеющего трисомию. Светлые столбцы на диаграмме представляют первое (контрольное) распределение контрольной группы, и темные столбцы указывают второе (исследуемое) распределение, полученное для второй группы объектов. Также, на ФИГ. 2B показаны соответствующие кумулятивные распределения NT для контрольной группы и кумулятивные распределения T для исследуемой группы. Практически, набор индикаторных параметров может содержать в дополнение к параметру bHCGMoM или вместо него различные другие индикаторные параметры, такие как возраст матери, вес матери, Parida, Gravida, Gravida минус Parida, bHCG, PAPPA, PAPPAMoM, CRL и NT.

[0044] На этапах S23AL, S23BL, как показано на ФИГ. 1, соответствующие значения индикаторного параметра ($P_{10,NT}$, $P_{10,T}$) определяют для каждого из распределений для первого заданного процентиля ниже чем 50. На этапе S24L выбирают одно из первого и второго распределения, имеющее более высокое значение параметра для первого заданного процентиля. В этом примере выбирают первое распределение NT, поскольку оно имеет более высокое значение (0,51) для первого процентиля. На этапе S25L значение параметра выбранного распределения связывают по меньшей мере с вторым заданным процентилем ниже чем 50. В этом случае второй заданный процентиль является таким же, как и первый заданный процентиль. Соответственно, значение параметра, определенное на этапе S25L, составляет 0,51. Затем на этапе S26 определяют по меньшей мере первый диапазон VR1 значений, имеющий значение указанного параметра, в качестве верхней границы и второй диапазон VR2

значений, имеющий указанное значение параметра $P_{10,NT}$, в качестве нижней границы. На этапе S27L диапазонам значений назначают частичное прогностическое значение $PP_1$, $PP_2$. В этом случае выбранным распределением является первое распределение NT, и, вследствие этого, частичное прогностическое значение $PP_1$, назначенное первому диапазону VR1 значений, является более сильным индикатором для указанного состояния, чем частичное прогностическое значение $PP_2$, назначенное второму диапазону VR2 значений. Подобным образом, на этапах S23AR, S23BR для каждого из указанных распределений определяют соответствующее значение $P_{90,NT}$, $P_{90,T}$ параметра для третьего заданного процентиля, например 90, выше чем 50. На этапе S24R из первого и второго распределений выбирают распределение, которое имеет низкое значение $P_{90,\ NT}$ параметра для третьего заданного процентиля. Также, в этом случае выбранным распределением является распределение NT, имеющее нижнее значение параметра, составляющее 2,20. Для этого распределения NT значение ($P_{90,\ NT}$) параметра связано по меньшей мере с четвертым заданным процентилем. В этом случае четвертый заданный процентиль и, следовательно, относящееся к ним значение параметра составляет 2,32. Это значение используют на этапе S26R для определения по меньшей мере третьего диапазона VR3 значений, имеющего это значение параметра в качестве верхней границы, и четвертого диапазона VR4 значений, имеющего это значение параметра в качестве нижней границы. На этапе S27R этим диапазонам значений назначают частичное прогностическое значение $PP_3$, $PP_4$. Поскольку выбранным распределением является первое распределение NT, частичное прогностическое значение $PP_4$, назначенное четвертому диапазону VR4 значений, является более сильным индикатором для указанного состояния, чем частичное

прогностическое значение $PP_3$, назначенное третьему диапазону VR3 значений.

[0045] Описанная выше процедура аналогично применима к другим параметрам в наборе параметров. На ФИГ. 2C, 2D показан еще один пример такого применения к параметру PAPPAMoM. В этом примере для первого процентиля также выбирают первое распределение NT, поскольку оно имеет более высокое значение (0,42). Вследствие того, что второй заданный процентиль выбран таким же, как и первый заданный процентиль, первый диапазон VR1 значений и второй диапазон VR2 значений определены как имеющие это значение в качестве верхней границы и нижней границы соответственно. Поскольку выбранным распределением является первое распределение NT, частичное прогностическое значение $PP_1$, назначенное первому диапазону VR1 значений, является более сильным индикатором для указанного состояния, чем частичное прогностическое значение $PP_2$, назначенное второму диапазону VR2 значений. Для этого параметра PAPPAMoM распределение T имеет низкое значение параметра для третьего заданного процентиля, т.е. $P_{90,NT}$ = 0,88. Это значение параметра используют для определения верхней границы третьего диапазона значений и нижней границы четвертого диапазона VR4 значений. Поскольку выбранным распределением является второе распределение T, частичное прогностическое значение $PP_3$, назначенное третьему диапазону VR3 значений, является более сильным индикатором для указанного состояния, чем частичное прогностическое значение $PP_4$, назначенное четвертому диапазону VR3 значений.

[0046] На ФИГ. 2E, 2F в качестве дополнительного примера показаны первое и второе распределения NT, T для параметра CRL. В

этом дополнительном примере выбрано первое распределение NT, поскольку оно имеет более высокое значение (52,0) для первого процентиля. Вследствие того, что второй заданный процентиль выбран таким же, как и первый заданный процентиль, первый диапазон VR1 значений и второй диапазон VR2 значений определены как имеющие это значение в качестве верхней границы и нижней границы соответственно. Поскольку выбранным распределением является первое распределение NT, частичное прогностическое значение $PP_1$, назначенное первому диапазону VR1 значений, является более сильным индикатором для указанного состояния, чем частичное прогностическое значение $PP_2$, назначенное второму диапазону VR2 значений. Для этого параметра CRL распределение NT имеет низкое значение параметра для третьего заданного процентиля, т.е. $P_{90,\ NT}$ = 72,9. Это значение параметра используют для определения верхней границы третьего диапазона значений и нижней границы четвертого диапазона VR4 значений. Поскольку выбранным распределением является первое распределение NT, частичное прогностическое значение PP4, назначенное четвертому диапазону VR4 значений, является более сильным индикатором для указанного состояния, чем частичное прогностическое значение PP3, назначенное третьему диапазону VR3 значений. Как описано ниже, в результате дополнительного этапа выбора частичное прогностическое значение, определенное на основании значения параметра CRL, не вносит вклад в определение комбинированного прогностического индикатора.

[0047] В качестве еще одного примера, на ФИГ. 2G, 2H показаны первое и второе распределения NT, T для параметра NT. В этом дополнительном примере выбрано второе распределение T, поскольку оно имеет более высокое значение (1,25) для первого процентиля. Вследствие того, что второй заданный процентиль выбран таким же,

как и первый заданный процентиль, первый диапазон VR1 значений и второй диапазон VR2 значений определены как имеющие это значение в качестве верхней границы и нижней границы соответственно. Поскольку выбранным распределением является второе распределение T, частичное прогностическое значение $PP_2$, назначенное второму диапазону VR2 значений, является более сильным индикатором для указанного состояния, чем частичное прогностическое значение $PP_1$, назначенное первому диапазону VR1 значений. Для этого параметра NT распределение NT имеет низкое значение параметра для третьего заданного процентиля, т.е. $P_{90,NT}$ = 2,20. Это значение параметра используют для определения верхней границы третьего диапазона значений и нижней границы четвертого диапазона VR4 значений. Поскольку выбранным распределением является первое распределение NT, частичное прогностическое значение $PP_4$, назначенное четвертому диапазону VR4 значений, является более сильным индикатором для указанного состояния, чем частичное прогностическое значение $PP_3$, назначенное третьему диапазону VR3 значений.

[0048] На ФИГ. 2I, 2J в качестве дополнительного примера показаны первое и второе распределения NT, T для параметра "Возраст матери", т.е. в этом дополнительном примере выбрано второе распределение T, поскольку оно имеет более высокое значение (30,9) для первого процентиля. Вследствие того, что второй заданный процентиль выбран таким же, как и первый заданный процентиль, первый диапазон VR1 значений и второй диапазон VR2 значений определены как имеющие это значение в качестве верхней границы и нижней границы соответственно. Поскольку выбранным распределением является второе распределение T, частичное прогностическое значение $PP_2$, назначенное второму диапазону VR2

значений, является более сильным индикатором для указанного состояния, чем частичное прогностическое значение $PP_1$, назначенное первому диапазону VR1 значений. Для этого параметра NT распределение NT имеет низкое значение параметра для третьего заданного процентиля, т.е. $P_{90,NT}$ = 39,4. Это значение параметра используют для определения верхней границы третьего диапазона значений и нижней границы четвертого диапазона VR4 значений. Поскольку выбранным распределением является первое распределение NT, частичное прогностическое значение $PP_4$, назначенное четвертому диапазону VR4 значений, является более сильным индикатором для указанного состояния, чем частичное прогностическое значение $PP_3$, назначенное третьему диапазону VR3 значений.

[0049] Кроме того, назначают частичные прогностические значения, имеющие величину, которая уменьшается в соответствии со ступенчатой функцией вероятностной меры выбранного распределения для значения параметра в пределах указанного первого и/или указанного второго диапазонов значений, и/или в пределах указанных третьего и/или четвертого диапазонов значений. В этом примере моделирования указанная величина уменьшается по ступенчатому закону в левом "хвосте" (tail) выбранного распределения от значения 7 в диапазоне, в котором вероятностная мера составляет меньше чем 1%, до значения 2 в диапазоне, в котором вероятностная мера находится между 1% и 5%, и до значения 1 в диапазоне, в котором вероятностная мера находится между 5% и 10%, и аналогично указанная величина уменьшается по ступенчатому закону в правом "хвосте" выбранного распределения от значения 7 в диапазоне, в котором вероятностная мера составляет меньше чем 1%, до значения 2 в диапазоне, в котором вероятностная

мера находится между 1% и 5%, и до значения 1 в диапазоне, в котором вероятностная мера находится между 5% и 10%. В нейтральном диапазоне между 10% и 90% указанная величина составляет 0 (ноль). Результаты, полученные таким образом, представлены в Таблицах 1 и 2. Причем в таблице 1 указаны для различных параметров относящиеся к ним диапазоны значений, и в таблице 2 указаны частичные прогностические значения, назначенные этим параметрам в этих относящихся к ним диапазонах значений.

[0050] На следующих этапах S28L, S28R дополнительный выбор выполняют следующим образом. Для включения "хвоста" для биомаркера, необходимо, чтобы "хвост" доминантной группы проходил по существу за пределы недоминантного "хвоста". Например, вероятностная мера левого (или правого) "хвоста" доминантной группы должна составлять по меньшей мере 20% на пороге отсечки P10 (P90) недоминантной группы. Следовательно, доминантным левым "хвостом" является левый "хвост" невыбранного распределения на левой стороне. Аналогично, таким образом, доминантным правым "хвостом" является правый "хвост" невыбранного распределения на правой стороне. Кроме того, необходимо, чтобы вероятностная мера доминантной группы слева (справа) от порога отсечки P5 (P95) была больше чем 15%. Если один "хвост" биомаркера не достигает этих двух заданных критериев "хвоста", частичное прогностическое значение для участников со значениями биомаркера в этих "хвостах" устанавливают на нуль. Если оба "хвоста" биомаркера не удовлетворяют этим критериям "хвоста", биомаркер не делает вклад в прогноз заболевания. На основании этих критериев биомаркерам "Длина" и "CRL" был назначен вес w=0, как

указано в Таблице 1 ниже. Остальным биомаркерам назначен вес w=1.

Таблица 1: Пример назначенных диапазонов значений для состояния трисомии.

| | | Процентиль выбранного распределения | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | $P_{1,S}$ | $P_{5,S}$ | $P_{10,S}$ | N | $P_{90,S}$ | $P_{95,S}$ | $P_{99,S}$ |
| Параметр | W M | 7/-7 | 2/-2 | 1/-1 | 0 | 1/-1 | 2/-2 | 7/-7 |
| Возраст матери (г.) | 1 | 23,5 | 28,5 | 30,9 | | 39,4 | 40,9 | 45,4 |
| Вес (кг) | 1 | Искл | Искл | Искл | | 74,0 | 75,0 | 85,0 |
| Длина (см) | 0 | 151 | 158 | 161 | | 174 | 175 | 178 |
| Parida | 1 | Искл | Искл | Искл | | 1 | 2 | 3 |
| Gravida | 1 | Искл | Искл | Искл | | 3 | 4 | 7 |
| Gravida – Parida | 1 | Искл | Искл | Искл | | 2 | 3 | 5 |
| bhCG | 1 | 0 | 0 | 20 | | 125 | 159 | 298 |
| bhCGMoM | 1 | 0,25 | 0,43 | 0,51 | | 2,32 | 2,91 | 4,86 |
| PAPPA | 1 | 0,0 | 0,0 | 0,25 | | 1,37 | 3,53 | 3,71 |
| PAPPAMoM | 1 | 0,19 | 0,33 | 0,42 | | 0,88 | 0,96 | 1,80 |
| NT | 1 | 1,01 | 1,17 | 1,25 | | 2,20 | 2,50 | 3,90 |
| CRL | 0 | 46,5 | 50,2 | 52,0 | | 72,9 | 74,5 | 83,4 |

Таблица 2: Пример частичных прогностических значений, связанных с набором параметров в 7 диапазонах процентилей для состояния трисомии.

| | Процентиль выбранного распределения | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Параметр | $P_{1,S}$ | $P_{5,S}$ | $P_{10,S}$ | N | $P_{90,S}$ | $P_{95,S}$ | $P_{99,S}$ |
| Возраст матери (г.) | -7 | -2 | -1 | 0 | 1 | 2 | 7 |
| Вес | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -2 | -7 |
| Длина (см) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Parity | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 7 |
| Gravidity | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 7 |
| Gravida – Parida | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 7 |
| bhCG | -7 | -2 | -1 | 0 | 1 | 2 | 7 |
| bhCGMoM | 7 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 7 |
| PAPPA | 7 | 2 | 1 | 0 | -1 | -2 | -7 |
| PAPPAMoM | 7 | 2 | 1 | 0 | -1 | -2 | -7 |
| NT | -7 | -2 | -1 | 0 | 1 | 2 | 7 |
| CRL | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

[0051] В Таблицах 1 и 2 первая колонка содержит набор параметров, которые потенциально могут быть индикаторными для наличия или отсутствия исследуемого состояния, в данном случае трисомии. Вторая колонка в Таблице 1 (отсутствует в Таблице 2) указывает вес W, который назначен параметру. В этом случае вес составляет или 1, или 0. Вес 1 подразумевает, что значение параметра учитывается при вычислении комбинированного прогностического значения. Вес 0 подразумевает, что значение параметра не учитывается при вычислении комбинированного прогностического значения. Согласно еще одним вариантам реализации могут быть назначены другие веса W помимо 0 или 1, и в этом случае вес параметра указывает степень, до которой его значение учитывается при вычислении комбинированного прогностического значения, и в первом ряду величина M

относящегося к нему частичного прогностического значения. В этом примере значение W=0 для параметров "Длина" и "CRL" указывает, что эти параметры вообще не участвуют в определении комбинированного прогностического значения. Альтернативно для левого "хвоста" и правого "хвоста" могут быть обеспечены отдельные веса $W_L$, $W_R$ распределения соответственно для указания того, влияет ли левый или правый "хвост" на определение комбинированного прогностического значения.

[0052] В Таблице 1 следующие столбцы указывают значение выбранного распределения для каждого из заданных процентилей: $P_{1,S}$; $P_{5,S}$; $P_{10,S}$; $P_{90,S}$; $P_{95,S}$; $P_{99,S}$, и в Таблице 2 указаны относящиеся к ним частичные прогностические значения. Например, для параметра "Возраст матери" соответствующие значения для выбранного распределения следующие: 23,5; 28,5; 30,9; 39,4; 40,9 и 45,4, и величины относящихся к ним весов: 7, 2, 1 (0 для нейтрального диапазона) и 1, 2, 7. Как указано подчеркиванием и как однозначно показано в Таблице 2, относящиеся к ним частичные прогностические значения следующие: -7, -2, -1 (0 для нейтрального диапазона) и 1, 2, 7. Как указано выше, в тех случаях, когда вероятностная мера невыбранного распределения не превышает пороговое значение, указанный параметр вносит только частичный вклад в определение комбинированного прогностического значения путем исключения "хвоста", который не удовлетворяет пороговому значению. В Таблице 1 это указано как "Искл", и в Таблице 2 назначено значение 0 (ноля). Это также применимо к нейтральному диапазону "N", проходящему в данном случае между значением для $P_{10,S}$ распределения, выбранного на левой стороне, и значением для $P_{90,S}$ распределения, выбранного на правой стороне.

[0053] В Таблице 1 подчеркнутые данные указывают области, в которых значение параметра является показательным для вероятности состояния трисомии, и в которых относящийся к ним знак значения параметра является положительным. Неподчеркнутые данные указывают области, в которых значение параметра является показательным для вероятности отсутствия состояния трисомии, и в которых относящийся к ним знак значения параметра является отрицательным. В этом примере комбинированное прогностическое значение определяют добавлением индивидуальных частичных прогностических значений. Следовательно, большее комбинированное прогностическое значение является более показательным для вероятности состояния трисомии, чем меньшее комбинированное прогностическое значение. Следовательно, комбинированное прогностическое значение является более показательным для вероятности состояния трисомии, чем каждое из частичных прогностических значений, и только один новый параметр получают для интерпретации этой указанной вероятности. В этом примере это комбинированное прогностическое значение произвольно названо как "Индекс трисомии" (Trisomy Index) или сокращенно "TI".

[0054] Возвращаясь к примеру параметра bHCGMoM, в Таблице 1 можно видеть, что величина назначенного частичного прогностического значения составляет 7 для диапазона 0-0,25 ($P_{NT,1}$), 2 в диапазоне 0,25-0,43 ($P_{NT,5}$) и 1 в диапазоне 0,43-0,51 ($P_{NT,10}$). Как указано выше, подчеркиванием обозначена вероятность трисомии, т.е. частичное прогностическое значение является положительным. Также может быть замечено, что в нейтральном диапазоне между $P_{NT,10}$ и $P_{NT,90}$ частичное прогностическое значение составляет ноль (0). Также можно заметить, что величина назначенного значения составляет 7 для диапазона выше 4,86 ($P_{NT,99}$), 2 в диапазоне 2,91

($P_{NT,95}$)-4,86, и 1 в диапазоне 2,32 ($P_{NT,95}$)-2,91. В этом случае частичное прогностическое значение вносит вклад в указание вероятности трисомии в обоих "хвостах".

[0055] Подобным образом другие диапазоны определяются как показано в Таблице 1. Принимая во внимание, что для случая параметра bHCGMoM первое распределение в обоих "хвостах" является выбранным распределением, оно отличается, например, от распределения для параметра "Возраст матери". В том примере второе распределение выбрано для левого "хвоста", и первое распределение выбрано для правого "хвоста".

[0056] Следует отметить, что выбранное распределение для левого "хвоста", т.е. процентилей $P_{1,S}$; $P_{5,S}$; $P_{10,S}$, не обязательно является таким же, как и распределение для правого "хвоста", т.е. процентилей $P_{90,S}$; $P_{95,S}$; $P_{99,S}$. В примере с параметром "Возраст матери" выбранным распределением для левого "хвоста" является распределение значения параметра для групп исследования, в то время как выбранным распределением для правого "хвоста" является распределение значения параметра для контрольной группы. Это показано в Таблице 1 тем, что значения 39,4; 40,9 и 45,4 подчеркнуты и, следовательно, связаны с положительным частичным прогностическим значением (см. Таблицу 2), которое вносит вклад в комбинированное прогностическое значение, которое указывает на состояние трисомии. Значения 23,5; 28,5; 30,9 в левом "хвосте" не подчеркнуты и, следовательно, связаны с отрицательным частичным прогностическим значением (см. Таблицу 2), которое вносит вклад в комбинированное прогностическое значение, что указывает на отсутствие состояния трисомии.

[0057] Задание диапазонов значений и назначенных частичных прогностических значений, полученных таким образом, определяет, в какой степени значения для указанных индикаторных параметров, определенных для конкретного индивида, вносят вклад в комбинированное прогностическое значение, которое указывает на указанное состояние или его отсутствие у указанного конкретного индивида.

[0058] Таким образом, даже с набором относительно слабых индикаторных параметров становится возможным моделировать способ указания или устройство для указания, которые обеспечивают указание наличия некоторого состояния у индивида с относительно высоким качеством.

ВЫБОР ПАРАМЕТРОВ

[0059] Набор параметров, которые должны использоваться для определения комбинированного прогностического значения, может быть выбран из расширенного набора способом, схематично показанным на ФИГ. 3. Идентифицируют первую и вторую группы объектов, причем первой группой объектов является группа объектов, которые согласно Золотому Стандарту не имеют определенного состояния, например депрессивного расстройства, или вероятно не имеют указанного состояния, и при этом второй группой объектов является группа объектов, которые согласно указанному Золотому Стандарту имеют указанное состояние или вероятно имеют указанное состояние.

[0060] Для каждого параметра в расширенном наборе на этапе S121A определяют первое распределение значения параметра для

первой группы объектов и на этапе S121B определяют второе распределение значения параметра для второй группы объектов.

[0061] После получения этих данных повторяют следующую процедуру S130 верификации.

[0062] На первом этапе S131 процедуры S130 верификации для каждого индивида в указанной первой и указанной второй группах объектов назначают случайным образом вектор значений параметра одному из первого и второго вспомогательных распределений значений параметра, которые будут служить в качестве замены для первого и второго распределений значений параметра в процедуре верификации. Вектор значений параметра в данном случае определяют как набор значений параметра, определенных для расширенного набора параметров с указанным индивидом. Например, вектор параметров, определенный для индивида первой группы, может быть случайным образом назначен одному из первого и второго вспомогательных распределений значений параметра, и аналогично вектор параметров, определенных для индивида второй группы, может быть случайным образом назначен одному из первого и второго вспомогательных распределений значений параметра.

[0063] На втором этапе S132 процедуры S130 верификации для множества объектов определяют комбинированное прогностическое значение на основании значений их параметра. Множество объектов могут быть объектами, отличающимися от объектов из первой и второй групп, но альтернативно они могут находиться в первой и второй группах. Однако вместо использования первого распределения значений параметра и второго распределения значений параметра для определения частичных прогностических значений первое

распределение значений параметра и второе распределение значений параметра заменяют первыми вспомогательным распределением значений параметра и вторым вспомогательным распределением значений параметра.

[0064] С использованием этих вспомогательных распределений для каждого из этих множеств объектов может быть вычислено комбинированное прогностическое значение, как если бы эти вспомогательные распределения были фактическими первым распределением значений параметра и вторым распределением значений параметра.

[0065] На третьем этапе S133 процедуры S130 верификации вычисляют значение меры качества, которое указывает степень, до которой комбинированное прогностическое значение, полученное для каждого из объектов с расширенным набором параметров, свидетельствует о наличии указанного состояния согласно Золотому Стандарту. Мера качества может быть основана на полученном путем определения количестве истинно положительных оценок (TP), ложно положительных оценок (FP), истинно отрицательных оценок (TN) и ложно отрицательных оценок (FN). Примером меры качества является площадь под кривой (area under the curve, AUC). Эта область является областью под кривой, определенной отношением между инверсией специфичности (1-специфичности) и чувствительностью. Чувствительность (также называемая истинно положительной оценкой, полнотой или вероятностью обнаружения) измеряет пропорцию положительных оценок, которые идентифицируются правильно (TP) как таковые (т.е. процент объектов, которые правильно идентифицированы как имеющие указанное состояние). Специфичность (также называемая истинно отрицательной оценкой)

измеряет пропорцию отрицательных оценок, которые правильно идентифицируются (TN) как таковые (например, процент объектов, которые правильно идентифицируются как не имеющие указанного состояния). Альтернативной мерой качества служит F-мера, которая является гармоническим средним между точностью и полнотой, или $F_b$- мера, которая является взвешенным гармоническим средним между точностью и полнотой, т.е.:

$F_b = TP*(1+b)^2/(TP*(1+b)^2+FN*b^2+FP)$.

[0066] Когда процедура S130 верификации будет повторена достаточное количество раз, например, заданное количество, например, 100, 1000 или 10000 раз, на этапе S140 определяют распределение значений, полученных для меры качества, полученной с использованием процедуры верификации. Поскольку вспомогательные распределения получены рандомизацией на этапе S131, распределение меры качества, полученное таким образом, является показательным для вероятности того, что конкретная мера качества может быть получена с этими параметрами случайно. Распределение площади AUC, полученное таким образом, центрируется вокруг значения 0,5.

[0067] На этапе S150 определяют отличающиеся друг от друга наборы-кандидаты параметров в расширенном наборе параметров. Эти наборы-кандидаты получены как поднаборы из расширенного набора путем применения соответственно различных критериев выбора. Соответственно различные критерии выбора, как следствие, могут быть более прочными критериями выбора.

[0068] Для каждого набора кандидата из отличающихся друг от друга наборов параметров выполняют процедуру S160.

[0069] На этапе S161 определяют меру качества, указывающую, до какой степени комбинированные прогностические значения, полученные для множества объектов на основании наблюдаемых значений для параметров в наборе-кандидате, соответствуют указанию согласно Золотому стандарту для этих объектов.

[0070] На этапе S162 определяют статистическую значимость меры качества на основании распределения, полученного на этапе S140.

[0071] Затем на этапе S170 выбирают оптимальный набор из указанных отличающихся друг от друга наборов-кандидатов параметров, который оптимизирует критерий оптимизации на основании оптимальных рабочих характеристик (например, наибольшей площади AUC) или указанной статистической значимости.

[0072] Выбор на этапе S170 может включать выбор из указанных наборов-кандидатов того кандидата, который имеет лучшее значение для указанных оптимальных рабочих характеристик или статистической значимости. Альтернативно может быть выбран набор-кандидат, который при небольшом количестве параметров выделяется в достаточной степени, даже если его оптимальные рабочие характеристики или статистическая значимость не являются самыми высокими среди других наборов-кандидатов. Также критерий оптимизации может включать весовой коэффициент, обеспечивающий простоту получения значения параметра.

[0073] Типичные критерии выбора для идентификации параметров для набора-кандидата могут быть основаны на различиях

в вероятностной мере между выбранным распределением и невыбранным распределением при заданном значении параметра выбранного распределения для указанного параметра. Заданное значение для указанного параметра может быть, например, значением параметра пятого заданного процентиля для выбранного распределения.

[0074] Набор-кандидат может быть выбран с условием, что вероятностная мера невыбранного распределения при значении параметра является по меньшей мере произведением первого заданного коэффициента умножения и вероятностной меры выбранного распределения для этого значения параметра. Например, если коэффициент умножения составляет 2, вероятностная мера невыбранного распределения должна составлять по меньшей мере двойную вероятностную меру выбранного распределения для конкретного значения параметра. Например, если конкретным значением параметра является $10^{-ый}$ процентиль ($P_{10}$) выбранного распределения, вероятностная мера для невыбранного распределения при этом конкретном значении параметра должна составлять по меньшей мере 20%. Последующие меньшие наборы-кандидаты могут быть определены путем увеличения коэффициента умножения.

[0075] Подобным образом выборы могут быть выполнены путем подходящего выбора коэффициента умножения для второй вероятностной меры в правом "хвосте" распределений.

ПРИМЕР 1: ТРИСОМИЯ

[0076] Ниже более подробно описаны приведенные выше процедуры. В данном случае процедура моделирования применена к

клиническому исследованию относительно трисомии, охватывающему в общей сложности 3285 беременных женщин. Данные были подразделены на обучающий набор (training set) и валидационный набор (validation set) по существу одного и того же размера. Обучающий набор включал 1643 индивида, из которых 24 случая имели положительную оценку. Т.е. в этих 24 случаях ребенок, рожденный после беременности, получал связанный с трисомией диагноз. Валидационный набор включал 1642 индивидов, из которых 25 случаев имели положительную оценку. Специфические особенности указаны в Таблице 3 ниже.

| Таблица 3: Специфические особенности обучающего набора и валидационного набора | Обучающий набор (n=1643) | Валидационный набор (n=1642) |
|---|---|---|
| трисомия 13 | 1 | 1 |
| трисомия 18 | 6 | 6 |
| трисомия 21 | 14 | 16 |
| 47XXX | 1 | 0 |
| триплоидия | 0 | 1 |
| подозреваемая трисомия | 1 | 0 |
| хромосомное нарушение | 1 | 1 |
| Общее количество | 24 | 25 |

В Таблице 4 ниже указаны критерии выбора, используемые для идентификации поднаборов в расширенном наборе параметров посредством процедуры на ФИГ. 3.

Таблица 4. Результаты рандомизации фенотипа.

| Пороговые значения | n-bm | Реальная площадь AUC | Рандомизированная площадь AUC | n-rand | Значимость |
|---|---|---|---|---|---|
| 50/25 | 4/12 | 0,877 | 0,514 | 519 | p<0,0001 |
| 40/20 | 6/12 | 0,878 | 0,541 | 317 | p<0,0001 |
| 40/15 | 8/12 | 0,887 | 0,598 | 320 | p<0,0001 |
| 30/15 | 9/12 | 0,896 | 0,607 | 315 | p<0,0001 |
| 20/10 | 11/12 | 0,893 | 0,679 | 321 | p<0,0001 |

[0077] Первая колонка указывает пороговое значение для значений параметра, соответствующих $10^{-му}$ и $5^{-му}$ процентилям выбранного распределения соответственно, и пороговое значение для значений параметра, соответствующих $90^{-му}$ и $95^{-му}$ процентилям выбранного распределения соответственно. Например, пороговые значения в первом ряду указывают, что для этих процентилей вероятностная мера невыбранного распределения параметра должна составлять по меньшей мере 50% и 25% соответственно. Вторая колонка указывает количество остальных параметров из 12 исходных параметров. Например, только 4 из этих 12 параметров имеют невыбранное распределение с вероятностной мерой, составляющей по меньшей мере 50% и 25% для значений параметра, соответствующих $10^{-му}$ и $5^{-му}$ процентилям выбранного распределения соответственно. Третья колонка указывает площадь AUC под кривой, полученную с использованием выбранного набора параметров. Четвертая колонка указывает среднее значение площади AUC под кривой, которая может быть получена с выбранным набором параметров, если распределения для группы исследования и контрольной группы будут получены в соответствии с произвольной классификацией параметров на этапах процедуры S130, причем пятая колонка указывает количество

повторений n-rand на этапах процедуры S130. Шестая колонка указывает, что значения площади AUC в третьей колонке в каждом случае являются значимыми. Т.е. вероятность того, что наблюдаемое значение для реальной площади AUC возникает случайно, составляет меньше 0,0001 в каждом случае.

[0078] Указанные условия от 20/10 до 30/15, использующие 9-11 биомаркеров, по всей видимости являются оптимальными, как это видно из полученных значений площади AUC. На основании представленного выше в качестве параметров, вносящих вклад в комбинированное прогностическое значение, выбирают следующие биомаркеры: Возраст матери, Вес матери, Parida, Gravida, Gravida минус Parida, bHCG, bHCGMoM, PAPPA, PAPPAMoM и NT. Длина матери и биомаркер CRL не вносят вклад в комбинированное прогностическое значение, как указано весом 0, назначенным этим параметрам в Таблице 1, и также очевидно из Таблицы 2. Кроме того, левые "хвосты" параметров Вес, Parida, Gravida и Parida минус Gravida также не вносят вклад в комбинированное прогностическое значение.

[0079] На ФИГ. 4 схематично показано устройство AI для моделирования, которое может использоваться для осуществления способа моделирования, показанного на ФИГ. 1, и показано, как данные, полученные таким образом, могут использоваться эффективным способом устройством AII для указания при определении комбинированного прогностического значения $PV_{fin}$ на основании диапазона значений и частичных данных о прогностическом значении ($VR_{1,BM1}$, $PP_1$; $VR_{2,BM1}$, $PP_2$, $VR_{3,BM1}$, $PP_3$, $VR_{4,BM1}$, $PP_4$), ($VR_{1,BM2}$, $PP_1$; ...), полученных способом моделирования. Устройство AI для моделирования, показанное на ФИГ. 4, может содержать модуль 50 получения распределения, который для каждого

набора параметров создает распределения NT, T для представления распределения значений относящегося к нему параметра в контрольной группе и в группе исследования соответственно. Обычно набор параметров может содержать 5-20 параметров. Однако также может быть включено меньшее или большее количество параметров. Распределения NT, T могут быть получены модулем 50 получения распределения. Альтернативно могут быть обеспечены соответствующие модули получения распределения для определения каждого из распределений NT, T.

[0080] Первый модуль 61 оценки распределения определяет характеристики распределения NT, такие как конкретные значения процентиля ($P_{5,NT}$), ($P_{10,NT}$), ($P_{90,NT}$), ($P_{95,NT}$). Второй модуль 62 оценки распределения определяет соответствующие характеристики распределения T, такие как конкретные значения процентиля ($P_{5,T}$), ($P_{10,T}$), ($P_{90,T}$), ($P_{95,T}$). Альтернативно может быть обеспечен одиночный модуль оценки распределения для определения характеристики обоих распределений NT, T для биомаркера.

[0081] Кроме того, обеспечены один или более модулей сравнения, которые сравнивают характеристики распределений NT, T. В этом случае первый модуль 71 сравнения предназначен для сравнения характеристик распределения, относящихся к левому "хвосту" распределений NT, T, и второй модуль 72 сравнения предназначен для сравнения характеристик распределения, относящихся к правому "хвост" распределений NT, T. На основании полученных характеристик распределения эти модули сравнения соответственно определяют, какие из указанных двух распределений задают диапазоны значений для частичного прогностического значения левого "хвоста" и правого "хвоста" соответственно.

[0082] Как указано выше, набор параметров обычно содержит множество параметров. В качестве еще одного примера параметра, на чертеже показано, как получают различные диапазоны значений для параметра PAPPAMoM.

[0083] В этом примере для первого заданного процентиля, меньшего чем 50, в этом случае $10^{-ый}$ процентиль ($P_{10,NT}$) для первого распределения (NT) из этих распределений составляет 0,42, что явно больше, чем процентиль для второго распределения.

[0084] Таким образом, распределение NT выбирают посредством модуля 71 сравнения для задания диапазонов значений.

[0085] Затем, для этого выбранного распределения NT определяют значение второго заданного процентиля, в данном случае равного первому заданному процентилю, в этом случае $10^{-му}$ процентилю, который составляет 0,42.

[0086] На основании значение для второго заданного процентиля выбранного распределения NT задают первый диапазон значений с использованием первого частичного прогностического значения для модуля 81 назначения диапазона, имеющий указанное значение параметра в качестве верхней границы, и второй диапазон значений, имеющий указанное значение параметра ($P_{10,NT}$) в качестве нижней границы.

[0087] Поскольку в этом случае выбранным распределением является первое распределение NT, диапазонам значений первым модулем 81 назначения назначается частичное прогностическое

значение, причем указанное частичное прогностическое значение, назначенное первому диапазону значений, вносит больший вклад в комбинированное прогностическое значение $PV_{fin}$, предсказывающее состояние трисомию, чем частичное прогностическое значение, назначенное второму диапазону значений. Частичное прогностическое значение может быть назначено модулем назначения. В этом случае значения параметра выше 0,42 ($P_{10,NT}$) не вносят вклад в комбинированное прогностическое значение, т.е. модуль 81 назначения, например, назначает частичное прогностическое значение, составляющее 0.

[0088] В частности, как указано в приведенной выше Таблице 1, первый диапазон ValRange1 значений подразделяется на следующие поддиапазоны с соответствующими частичными прогностическими значениями:

Диапазон 0-0,19 ($P_{1,NT}$) с частичным прогностическим значением 7;

Диапазон 0,19 ($P_{1,NT}$) - 0,33 ($P_{5,NT}$) с частичным прогностическим значением 2;

Диапазон 0,33 ($P_{5,NT}$) - 0,42 ($P_{10,NT}$) с частичным прогностическим значением 1.

[0089] Как указано выше, для каждого из распределений (T, NT) первый и второй модули 61, 62 оценки распределения определяют соответствующее значение параметра для третьего заданного процентиля выше чем 50.

[0090] Распределение T, которое имеет самое низкое значение для третьего заданного процентиля, выбирается вторым модулем 72 сравнения для задания диапазонов значений. Следовательно, на

основании указанного значения для второго заданного процентиля выбранного распределения Т третий и четвертый диапазоны значений задаются вторым частичным прогностическим значением в модуле 82 назначения диапазона. Вследствие этого граница между третьим диапазоном значений и четвертым диапазоном значений может быть задана четвертым заданным процентилем этого распределения, причем третий диапазон значений имеет четвертый заданный процентиль ($P_{90,T}$) выбранного распределения Т в качестве своей верхней границы, и при этом четвертый диапазон значений имеет этот четвертый заданный процентиль ($P_{90,T}$) в качестве своей нижней границы. В этом случае четвертый заданный процентиль равен третьему заданному процентилю ($P_{90,T}$) для этого распределения Т, который имеет значение 0,88.

[0091] Поскольку выбранное распределение Т в этом случае является вторым распределением, принадлежащим к группе, имеющей диагноз трисомии, второй модуль 82 назначения назначает диапазонам значений частичное прогностическое значение, так что частичное прогностическое значение, назначенное четвертому диапазону значений, вносит больший вклад в указанное объединенное прогностическое значение, предсказывающее отсутствие указанного состояния, чем частичное прогностическое значение, назначенное третьему диапазону значений, если указанным выбранным распределением является второе распределение.

[0092] В данном случае четвертый диапазон значений подразделяется на следующие поддиапазоны с соответствующими частичными прогностическими значениями:

поддиапазон между $P_{90,T}$ и $P_{95,T}$ с частичным прогностическим значением -1;

поддиапазон между $P_{95,T}$ и $P_{99,T}$ с частичным прогностическим значением -2;

поддиапазон между $P_{99,T}$ и $P_{100,T}$ с частичным прогностическим значением -7.

[0093] В результате устройство AI моделирования подготавливает полный набор диапазонов значений и данных о частичном прогностическом значении ($VR_{1,BM1}$, $PP_1$; $VR_{2,BM1}$, $PP_2$, $VR_{3,BM1}$, $PP_3$, $VR_{4,BM1}$, $PP_4$), ($VR_{1,\ BM2}$, $PP_1$; ...). Этот набор указывает для каждого параметра BM1, BM2, ..., BMn набор диапазонов значений и связанных с ними частичных прогностических значений, например ($VR_{1,BM1}$, $PP_1$; $VR_{2,BM1}$, $PP_2$, $VR_{3,BM1}$, $PP_3$, $VR_{4,BM1}$, $PP_4$) и передает этот набор данных устройству AII указания.

[0094] Способ моделирования и устройство для моделирования, таким образом, обеспечивают нормализованный набор оценочных данных, обеспечивающий возможность обработки устройством AII указания индивидуальных диагностических данных однородным способом, как описано ниже.

[0095] Как показано на ФИГ. 4, устройство для указания содержит модуль 10 выдачи значения параметра для выдачи соответствующих отдельных значений ($VBM_1$, $VBM_2$, ..., $VBM_N$) для набора индикаторных параметров ($BM_1$, $BM_2$, ..., $BM_N$), показательных для конкретного состояния у индивида. Набор индикаторных параметров может содержать, например, параметры, указанные в Таблицах 1, 2, приведенных выше, и значениями $VBM_1$, $VBM_2$, ..., $VBM_N$ являются значения для этих параметров, определенные для этого индивида. Модуль 10 выдачи значения параметра может содержать один или более блоков, которые должны быть определены индивидом,

например, путем измерения количества указанного биомаркера в моче или серологическом образце индивида. Альтернативно эти значения параметра могут быть определены ранее и могут быть выданы модулем 10 выдачи значения параметра в форме, пригодной для считывания значение параметра считывающим блоком из блока для хранения.

[0096] Диапазон значений и связанные с ним частичные прогностические значения впоследствии могут использоваться модулем 20 оценки. Модуль оценки принимает репрезентативные входные данные от индивида. Например, на чертеже показано, что модуль 20 оценки содержит первый оценивающий блок 21, который оценивает значение $V_{BM1}$ первого биомаркера $BM_1$ (например, PAPPAMoM) в отношении оценочных данных ($VR_{1,BM1}$, $PP_1$; $VR_{2,BM1}$, $PP_2$), полученных устройством AI, показанным на ФИГ. 4, или согласно способу, показанному на ФИГ. 1. Подобным образом модуль 20 оценки содержит второй оценивающий блок 22, который оценивает значение $V_{BM1}$ этого биомаркера $BM_1$ в отношении оценочных данных ($VR_{3,BM1}$, $PP_3$; $VR_{4,BM1}$, $PP_4$). Обычно диапазоны не перекрываются, так что самое большее один из оценивающих блоков 21 выдает значение $PV_{BM1R,}$ которое вносит вклад в объединенное прогностическое значение, показательное для трисомии, если индивид имеет значение параметра, которое меньше чем 0,42 для этого параметра, и второй оценивающий блок 22 выдает значение $PV_{BM1R}$, который вносит вклад в объединенное прогностическое значение, показательное для маловероятности трисомии, если индивид имеет значение параметра выше чем 0,88 для этого параметра.

[0097] Подобным образом, частичное прогностическое значение может быть определено для других значений параметра ($VBM_2$, ...,

$VBM_N$). Затем объединительный модуль 30 определяет объединенное прогностическое значение на основании частичных прогностических значений, выданных всеми оценивающими модулями.

[0098] Поскольку в устройстве AII для указания согласно настоящему изобретению каждому значению параметра назначается нормализованное частичное прогностическое значение в соответствии с оценочными данными, обеспеченными способом моделирования, показанным на ФИГ. 1, или устройством AI ля моделирования, показанным в верхней части ФИГ. 4, полученные результирующие нормализованные частичные прогностические значения могут быть обработаны однородным способом. В частности, эти нормализованные значения могут быть суммированы объединительным модулем 30, вследствие чего может быть получено объединенное прогностическое значение, которое можно рассматривать как индекс. В случае необходимости к частичным прогностическим значениям перед их объединением можно применить дополнительное взвешивание. Например, если относительный вклад биомаркера является небольшим (как определено его вкладом в площадь $AUC_{real}$, (см. Таблицу 4), ему может быть назначен вес, который меньше веса других биомаркеров.

[0099] Как указано выше, каждый биомаркер, используемый устройством AII, имеет первое распределение значений в контрольной группе, которая согласно Золотому Стандарту не имеет указанного состояния, и второе распределение значений в группе объектов, для которых указанное заболевание определено согласно указанному Золотому Стандарту. Каждое из указанных распределений имеет соответствующее значение параметра ($P_{10,NT}$, $P_{10,T}$; $P_{5,NT}$, $P_{5,T}$; $P_{90,NT}$, $P_{90,T}$; $P_{95,NT}$, $P_{95,T}$) для первого процентиля (например, 10) меньше 50,

второго процентиля (например, 5) меньше 50, третьего процентиля (например, 90) больше 50 и четвертого процентиля (95) больше 50. Первое выбранное распределение помечено как распределение, выбранное из первого и второго распределений, которое имеет самое высокое значение параметра для первого процентиля. Второе выбранное распределение помечено как распределение, выбранное из первого и второго распределений, которое имеет самое низкое значение параметра для третьего процентиля.

[00100] После ознакомления с устройством AII, показанным на ФИГ. 4, станет очевидно, что между критериями оценки для параметра, с одной стороны, и первым и вторым распределениями параметра в контрольной группе и группе исследования соответственно существуют следующие отношения:

a) первый диапазон $VR_{1,BM1}$ значений имеет значение параметра первого выбранного распределения для второго процентиля в качестве верхней границы, и второй диапазон $VR_{2,BM1}$ значений имеет указанное значение параметра в качестве нижней границы;

b1) если первым выбранным распределением является первое распределение, частичное прогностическое значение $PP_1$, назначенное первому диапазону $VR_{1,BM1}$ значений, вносит больший вклад в указанное объединенное прогностическое значение $PV_{fin}$, предсказывающее указанное состояние, чем частичное прогностическое значение $PP_2$, назначенное второму диапазону $VR_{2,BM1}$ значений;

b2) если выбранным распределением является второе распределение, частичное прогностическое значение $PP_1$, назначенное первому диапазону $VR_{1,BM1}$ значений, вносит больший вклад в указанное объединенное прогностическое значение $PV_{fin}$,

предсказывающее отсутствие указанного состояния, чем частичное прогностическое значение, назначенное второму диапазону значений;

c) третий диапазон $VR_{3,BM1}$ значений имеет значение параметра второго выбранного распределения в качестве верхней границы, и четвертый диапазон $VR_{4,BM1}$ значений имеет указанное значение параметра в качестве нижней границы;

d1) если вторым выбранным распределением является первое распределение, частичное прогностическое значение $PP_4$, назначенное четвертому диапазону $VR_{4,BM1}$ значений, вносит больший вклад в указанное объединенное прогностическое значение $PV_{fin}$, предсказывающее указанное заболевание, чем частичное прогностическое значение $PP_3$, назначенное третьему диапазону $VR_{3,BM1}$ значений;

d2) если вторым выбранным распределением является второе распределение, частичное прогностическое значение $PP_4$, назначенное четвертому диапазону $VR_{4,BM1}$ значений, вносит больший вклад в указанное объединенное прогностическое значение $PV_{fin}$, предсказывающее отсутствие указанного состояния, чем частичное прогностическое значение $PP_3$, назначенное третьему диапазону $VR_{3,BM1}$ значений.

[00101] Объединенное прогностическое значение $PV_{fin}$, полученное выше, является показательным для вероятности состояния у индивида. Например, объединенное прогностическое значение, вычисленное из частичных прогностических значений, как описано со ссылкой на Таблицы 1,2, указывает риск рождения ребенка, имеющего трисомию, и в настоящей заявке обозначается как Индекс трисомии (TI). В качестве еще одного примера, объединенное прогностическое значение, вычисленное из частичных прогностических значений, полученных для биомаркеров из

Приложения 2, указывает вероятность того, что индивид страдает депрессией, и объединенное прогностическое значение, полученное таким образом, определено в настоящей заявке как показатель био-депрессии (Bio-Depression-Score), также обозначенный в настоящей заявке как BDS.

[00102] На ФИГ. 5A представление объединенных прогностических значений, полученных таким образом для индивидов, в этом примере называемых индексом трисомии (TI), графически изображено на чертеже как площадь под кривой, заданной чувствительностью как функцией инвертированной специфичности (100 - специфичность), в сравнении с коммерчески доступным индикатором FMFRisk2b. Выбранной группой является обучающая группа.

[00103] При использовании анализа площади AUC Индекса трисомии, оптимальное значение порога отсечки для Индекса трисомии составляет ≥2, что приводит к чувствительности 96,0% и специфичности 90,1%. Индикатор FMFRisk2b был задан как 1:200, что приводит к чувствительности и специфичности 72,0% и 88,5% соответственно (Таблица 5).

[00104] С использованием этого значения порога отсечки оценка риска для фактического наличия трисомии может быть выполнена для индекса трисомии и индикатора FMFRisk21b (в качестве эталона). Результаты показаны в Таблице 5.

Таблица 5. Сравнение Индекса трисомии (TI) и индикатора FMFRisk2b в отношении ребенка с трисомией, диагностированной после родов.

| Валидационный набор (n=1642) | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Индекс трисомии | | Индикатор FMFRisk21b | | Общее количество | | Индекс трисомии | Индикатор FMFRisk21b |
| | | TI≥+2 | TI<+2 | Pr >1:200 | Pr <1:200 | | | | |
| Трисомия | Да | 24 | 1 | 18 | 7 | 25 | Чувствительность | 96,0% | 72,0% |
| | Нет | 160 | 1457 | 186 | 1431 | 1617 | Специфичность | 90,1% | 88,5% |
| | PPV | 13,0% | | 8,8% | | | | | |
| | NPV | | 99,93% | | 99,51% | | | | |
| Pr на трисомию 1: | | 8 | 1458 | 11 | 205 | | | | |

[00105] Отрицательный результат (TI<2) раскрывает вероятность 1:1458 возникновения трисомии, в то время как положительный результат (TI≥2) раскрывает вероятность 1:8. Эквивалентные результаты для эталона индикатора FMFRisk2b составляют 1:205 и 1:11.

[00106] Для оценки различия по частоте между положительным результатом и отрицательным результатом применен тест хи-квадрат. В наблюдаемых частотах для положительного результата не найдено никаких различий: 24/136 в сравнении с 18/186, p=0,24). Для

отрицательного результата частота положительного результата TI-способом (1/1457) получилась ниже, чем в способе эталонного индекса FMFRisk21b (7/1431). Однако это различие является статистически не значимым (p=0,07).

[00107] На ФИГ. 5B показаны кривые чувствительности - инвертированной специфичности для валидационной группы.

[00108] Сравнение площади AUC, выполненное посредством этих кривых для TI-индекса и индекса FMFRisk21b, показывает явное различие между AUC-TI = 0,961 и AUC-FMFRisk21b = 0,923. Это различие является статистически значимым: p=0,018.

[00109] Таким образом, предложенный способ обеспечивает надежные анализ и идентификацию множества параметров, которые вносят вклад в диагноз состояния.

[00110] Несмотря на то, что в представленном выше примере частичное прогностическое значение назначено в форме ступенчатой функции значения параметра, также возможны другие назначения прогностических значений соответствующим диапазонам значений. Например, первое прогностическое значение для модуля 21 назначения значений диапазона может назначать частичное прогностическое значение, которое постепенно уменьшается согласно функции значения параметра для параметра PappaMom. Например, назначенное прогностическое значение может быть функцией, которая монотонно уменьшается от 7 для значения 0 указанного параметра до 0 для значения 0,5 указанного параметра.

ПРИМЕР 2: БОЛЬШОЕ ДЕПРЕССИВНОЕ РАССТРОЙСТВО (MDD)

[00111] В качестве еще одного примера, способ моделирования согласно настоящему изобретению был использован для выбора надлежащих биомаркеров и разработки критериев оценки для вычисления объединенного прогностического значения для указанного состояния, такого как большое депрессивное расстройство (MDD). Расстройство MDD является гетерогенным расстройством со значительным симптоматическим перекрытием с другими психическими и соматическими расстройствами. В результате, диагностика может быть осложнена, в частности, для врача непсихиатра. Соответственно, существует потребность в практическом клиническом испытании для облегчения в постановке диагноза расстройства MDD путем испытания небольшого набора биомаркеров сыворотки и/или мочи. С этой целью был проведен анализ образцов мочи и сыворотки, взятых у 51 пациента с расстройством MDD, а также у 51 индивида в соответствующих контрольных группах, сформированных по возрасту, половой принадлежности и этнической принадлежностью для уровней 40 потенциальных биомаркеров расстройства MDD (21 биомаркер сыворотки и 19 биомаркеров мочи). Для выбора биомаркеров на основании различий в изменении и распределении между указанными группами использовали процедуру выбора, описанную со ссылкой на ФИГ. 3. Показатели вероятности депрессии ("показатель био-депрессии") были вычислены путем объединения результатов выбранных биомаркеров и вычислены для клинического отличения пациентов, страдающих депрессией, от эутимических индивидов. На основании этого алгоритма комбинация 11 биомаркеров мочи и 6 биомаркеров сыворотки были идентифицированы с областью под кривой (AUC) как 0,889 при анализе площади AUC. Выбор биомаркеров мочи или биомаркеров сыворотки приводит к несколько пониженным значениям площади

AUC, составляющим 0,859 и 0,755 соответственно. Анализ перестановки фенотипа показал значительное различение между имеющими расстройство MDD и эутимическими (контрольными) индивидами для биомаркеров в моче ($P<0,001$) и для объединенных биомаркеров в сыворотке и моче ($P<0,001$), но не для биомаркеров сыворотки отдельно ($P=0,20$). Внутренняя перекрестная валидация подтвердила прогнозирующее значение этого набора биомаркеров.

[00112] Ниже подробно описано применение способа моделирования согласно настоящему изобретению при моделировании практического клинического испытания для облегчения постановки диагноза относительно расстройства MDD. Как указано выше, в качестве показательных для расстройства MDD рекомендованы несколько биомаркеров. Их примеры включают цитокины (например. TNFα, IL-1β), нейротрофические факторы (например, BDNF, VEGF) и гормоны (например, кортизол). Однако ни один из этих биомаркеров не отвечает критериям чувствительности и специфичности при отдельном использовании. Это может иметь место частично из-за осложненной первопричинной патофизиологии расстройства MDD. Растущая доказательственная база указывает, что первопричинная нейробиология расстройства MDD, вероятно, охватывает сложное взаимодействие генетических факторов, дисрегуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (HPA) и других эндокринных параметров, дисфункции в иммунной системе и моноаминергических системах. Соответственно, одиночные генетическое, эндокринологическое, нейромедиатрическое или гормональное расстройства вряд ли способствуют отличению пациентов с тяжелыми расстройствами настроения от здоровых людей или пациентов с другими психическими расстройствами. Объединение

множества биомаркеров, отражающих дивергентные дисфункции при расстройстве MDD, может быть более плодотворным подходом [3].

[00113] Основная проблема диагностики с использованием биомаркеров состоит в том, что значения биомаркера обычно не распределяются по нормальному закону, и распределения могут быть различными у больных и здоровых индивидов из контрольной группы. Когда распределение у больных и здоровых индивидов из контрольной группы различаются по иным аспектам, нежели среднее значение или медианное значение, при параметрическом и непараметрическом испытаниях возникают трудности. Примеры, в которых регулярное параметрическое или непараметрическое испытание не дает результата, включают эффект насыщения в одной из групп или различий в вариативности между группами, не сопровождаемый различиями в среднем значении. Информация о вариативности теряется, если не принимать во внимание то, что каждый биомаркер подчиняется различным правилам вариативности между пациентами из группы исследования и индивидами из контрольной группы.

[00114] Настоящее изобретение устраняет эти "подводные камни". Предложенный способ моделирования выбирает те биомаркеры, которые "ведут себя" различным способом в отношении пациентов из группы исследования и индивидов из контрольной группы без необязательного отображения различия в средних значениях между обеими группами. Это отличает поведение "хвоста " распределения между пациентами из группы исследования и индивидами из контрольной группы. С использованием процедуры, описанной со ссылкой на ФИГ. 3, были выбраны наиболее эффективные биомаркеры, и была исследована действенность этого

поднабора. Например, способ указания, осуществляемый с использованием устройства AII для указания, как описано со ссылкой на ФИГ. 4, вычисляет показатель вероятности депрессии для клинического различения между депрессивными и эутимическими пациентами. Способ указания и/или устройство для указания обеспечивают для каждого пациента объединенное прогностическое значение, произвольно названное Показателем био-депрессии, обозначенным в настоящей заявке как BDS.

[00115] При подготовке способа моделирования пациенты с расстройством MDD приглашались к участию во взаимодействии с терапевтами, психиатрическими клиниками и рекламными компаниями в местных и центральных СМИ. Критерии включения включали: возраст 18-65; соответствие критериям DSM-IV для униполярного расстройства MDD; показатель HAM-D выше 10; и согласие на основе полной информированности. Критерии исключения включали беременность, наличие другого первичного психического расстройства, расстройства, вызванные употреблением алкоголя или психоактивных веществ, воспалительные или системные заболевания, метаболические расстройства или другие расстройства, которые могли бы влиять на настроение. Были включены пациенты, принимающие антидепрессанты (n=30) и не принимающие антидепрессанты (n=21). Здоровые индивиды для контрольной группы (HC) приглашались к участию во взаимодействии с терапевтами и рекламными компаниями в местных и центральных СМИ. Здоровые индивиды из контрольной группы должны были быть свободными от любой основной оси I диагнозов и были подобраны по половой, возрастной и этнической принадлежности.

[00116] Для оценки симптомов депрессии использовалась шкала Гамильтона для оценки депрессии с 17 элементами (HAM-D). Кроме того, проводилось Краткое международное нейропсихиатрическое интервью (MINI). Исследователь, обученный использованию этих анкетных вопросников, выполнял все анкетирования, и опытный психиатр выносил окончательный диагноз MDD.

[00117] Участников попросили сдать 50 мл крови путем венопункции, а также 50 мл первой утренней мочи. Кровь была собрана в пробирки для разделения сыворотки, коагулирована и центрифугирована при 3000g в течение 10 минут. Супернатант сыворотки был разделен на определенные количества и сохранялся при -80°C. Образцы мочи центрифугировались в течение 10 минут при 1000g для преципитирования любые частиц и клеток; супернатант был собран, разделен на определенные количества и сохранялся при -80°C.

[00118] Первичный выбор биомаркеров, которые подлежали испытанию в сыворотке и в первой утренней моче, был основан на тщательном поиске в соответствующей литературе в сочетании с предварительным исследованием 24 участников (12 пациентов с расстройством MDD и сопоставленных им здоровых индивидов из контрольной группы, подобранных по половой, возрастной и этнической принадлежности). Биомаркеры, включенные в эту экспериментальную группу, и их выбор для последующей группы, приведены в Приложении 2. Выбранные биомаркеры впоследствии были испытаны в группе из 51 пациента с расстройством MDD и группе из 51 сопоставленных им здоровых индивидов из контрольной группы. Результаты этой группы впоследствии были использованы для моделирования алгоритма, приводящего к диагностическому

показателю (BDS, см. ниже) и статистической валидацией путем анализа пермутации. После устранения не вносящих вклад биомаркеров прогнозирующее значение показателя диагностики было исследовано 5-кратной перекрестной валидацией.

ОПИСАТЕЛЬНЫЕ СТАТИСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

[00119] Описательные статистические данные были вычислены для демографических параметров для описания популяции. Числовые переменные были получены в качестве итога со значениями и среднеквадратичными отклонениями, в то время как категорийные переменные были получены в качестве итога с количествами и процентами. В Таблице 6 показаны демографические характеристики субъектов, которые были включены в группу участников из 102 человек. Пациенты были сопоставлены по половой, возрастной и этнической принадлежностям. У контрольных пациентов был средний показатель HAM-D17, составляющий 2,7 (диапазон 2-8), в то время как у пациентов с расстройством MDD был средний показатель HAM-D17, составляющий 23,7 (диапазон 11-43; $p<0,001$).

Таблица 6. Демографические характеристики.

| | | Все участники | Здоровые индивиды из контрольной группы | Пациенты с расстройством MDD | Статистика |
|---|---|---|---|---|---|
| Пол | Мужской | 44 | 22 | 22 | Хи-квадрат (2x2): P=0,84 |
| | Женски | 58 | 29 | 29 | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | й | | | | |
| Возраст (лет) | Среднее значение | 46,6 | 47,1 | 46,2 | U-критерий Манна: |
| | SD | 11,35 | 11,0 | 11,5 | P=0,81 |
| Этническая принадлежность | Голландцы | 88 | 47 | 41 | Хи-квадрат: (7x2) P=0,19, для не голландцев (2x2): P=0,15 |
| | Индонезийцы | 4 | 2 | 2 | |
| | Суринамцы | 5 | 2 | 3 | |
| | Марокканцы | 2 | 0 | 2 | |
| | Ассирийцы | 1 | 0 | 1 | |
| | Бразильцы | 1 | 0 | 1 | |
| | Иракцы | 1 | 0 | 1 | |
| HAMD 17 | Среднее значение | Нет сведений | 2,7 | 23,7 | p<0,0001 |
| | SD | Нет сведений | 1,1 | 8,4 | |

[00120] Комплекты ELISA, как указано более подробно в Приложении 1, использовались для получения уровней биомаркера для участников контрольной группы и группы исследования. Все процедуры были выполнены согласно инструкциям изготовителя, использующего промыватель для микропластин планшета ELISA PW40

(фармацевтической компании Sanofi Pasteur). Считывания микротитровального планшета были сохранены в цифровом виде. Данные были проанализированы с использованием стандартных кривых значений оптической плотности (OD), полученных считывающим устройством микротитровального планшета (Многоканальным спектрофотометром типа EF 35, компании ThermoScientific) по сравнению с (логарифмически преобразованными) концентрациями, предоставленными отдельными изготовителями комплектов. Индивидуально измеренные значения образцов, принадлежащих пациенту, были получены линейным интерполированием значения оптической плотности образца и значений оптической плотности стандарта. Были оценены концентрации креатинина в каждом образце сыворотки и мочи, и уровни биомаркера мочи были скорректированы для содержания креатинина. В исследование были включены только пациенты и здоровые индивиды с концентрацией креатинина сыворотки в пределах нормального диапазона (исключая почечную дисфункцию). Из-за недостаточного количество сыворотки или ошибок идентификации некоторые комплекты ELISA были исключены у меньшинства участников: 2 биомаркера были исследованы у всех участников; 11 биомаркеров у всех здоровых участников и у 50 пациентов с расстройством MDD; 5 биомаркеров у всех здоровых участников и 49 пациентов с расстройством MDD; и 2 биомаркера у 50 здоровых участников и 49 пациентов с расстройством MDD. Результаты для сыворотки выражены в форме концентрации биомаркера. Результаты для мочи выражены как отношение биомаркера к креатинину путем деления концентрации биомаркера на концентрацию креатинина. В качестве проверки нормального функционирования почек также была измерена концентрация креатинина в сыворотке и проверена на нахождение в пределах

диапазонов нормальных значений. Были включены только те значения, которые находились в пределах нормального диапазона значений креатинина в сыворотке. Для определения медианного значения и различий в вариативности для каждого биомаркера в группе пациентов с расстройством MDD и контрольной группе были применены U-критерий Манна-Уитни и критерий Левена на гетерогенность соответственно. Все эти исследования были выполнены с использованием программного обеспечения SPSS версии 23 для статистической обработки данных. В Таблице 7 приведены U-критерий Манна-Уитни и критерий Левена для каждого биомаркера, исследованные в сыворотке и в моче. U-критерий Манна-Уитни, который является исследованием на различия медианных значений, выявил только значительное различие для альдостерона в моче и не выявил никаких различий в сыворотке. Критерий Левена, который является исследованием на различия в вариативностях, выявил значимость для 6 биомаркеров: 4 в сыворотке (BDNF, изопростан, TNF -R2, зонулин) и 2 в моче (LTB4 и тромбоксан). Таким образом, традиционный (непараметрический) U-критерий Манна-Уитни выявил только небольшое количество биомаркеров, которые показали значительные различия между пациентами с расстройством MDD и здоровыми индивидами из контрольной группы, и, таким образом, ограниченная информация может быть представлена для различения этих двух групп, уже не говоря о предсказании заболевания. Однако испытание на вариабельность указывает, что имеются возможные различия в вариативности, что может внести вклад в показатель био-депрессии BDS.

Таблица 7: Результаты исследований с использованием U-критерия Манна-Уитни и критерия Левена в отношении 2x51 участников.

| | P-значение | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Сыворотка | | Моча | |
| Биомаркеры | U-критерий Манна-Уитни | Критерий Левена | U-критерий Манна-Уитни | Критерий Левена |
| Адипонектин | - | - | 0,199 | 0,435 |
| Альдостерон | 0,435 | 0,501 | 0,019* | 0,720 |
| BDNF | 0,595 | 0,032* | - | - |
| Кальпротектин | 0,147 | 0,170 | 0,420 | 0,640 |
| cAMP | 0,795 | 0,137 | 0,708 | 0,197 |
| cGMP | - | - | 0,799 | 0,451 |
| Кортизол | 0,169 | 0,094 | 0,748 | 0,052 |
| EGF | 0,231 | 0,455 | 0,392 | 0,720 |
| Эндотелин | 0,261 | 0,098 | 0,512 | 0,208 |
| HVEM | 0,377 | 0,759 | 0,357 | 0,178 |
| Изопростан | 0,658 | 0,008* | 0,284 | 0,984 |
| Лептин | 0,669 | 0,223 | 0,630 | 0,809 |
| Липокалин | 0,413 | 0,550 | 0,239 | 0,256 |
| LTB4 | 0,651 | 0,711 | 0,928 | 0,016* |
| Мидкин | 0,312 | 0,992 | 0,088 | 0,356 |
| Нитротирозин | 0,408 | 0,015 | - | - |
| NPY | 0,558 | 0,782 | 0,939 | 0,870 |
| Прегненолон | - | - | 0,846 | 0,392 |
| Субстанция P | 0,209 | 0,953 | 0,139 | 0,132 |
| Теломераза | 0,183 | 0,301 | - | - |
| Тромбоксан B2 | 0,081 | 0,666 | 0,254 | 0,011* |
| TNF R2 | 0,548 | 0,001* | 0,531 | 0,157 |
| Витамин D | 0,962 | 0,127 | - | - |
| Зонулин | 0,946 | 0,015* | - | - |

СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ

[00121] Ниже описано применение способа моделирования согласно настоящему изобретению, представленного в качестве примера на ФИГ. 1, к результатам, полученным для контрольной группы (HC) и группы исследования (MDD).

[00122] На первом этапе (соответствующем этапам S24L и S24R на ФИГ. 1) для каждого из биомаркеров по отдельности определяют, какое из первого распределения (распределения биомаркера для контрольной группы HC) и второго распределения (распределения биомаркера для группы исследования MDD) доминирует в левом "хвосте", и какое доминирует в правом "хвосте". В этом отношении распределение для биомаркера, как полагают, является доминантным, если его $10^{-ый}$ процентиль имеет значение, которое ниже значения процентиля другого распределения. Т.е. в левом "хвосте" доминирует распределение для группы MDD, если $10^{-ый}$ процентиль группы MDD находится слева от $10^{-го}$ процентиля группы HC. Также, доминирует распределение для группы HC, если порядок расположения этих $10^{-ых}$ процентилей является противоположным. Затем недоминантное из распределений задают как выбранное распределение. Если доминирует MDD-распределение, $1^{-ый}$ (P1), $5^{-ый}$ (P5) и $10^{-ый}$ (P10) процентили HC-распределения используются в качестве порогов отсечки для формирования оценок в показателе BDS, и наоборот. Для правого "хвоста " доминирует MDD-распределение, если $90^{-ый}$ процентиль группы MDD находится справа от $90^{-го}$ процентиля группы HC. HC-распределение доминирует, когда этот порядок является противоположным. Если доминирует группа расстройства MDD, $90^{-ый}$ (P90), $95^{-ый}$ (P95) и $99^{-ый}$ (P99) процентили HC-распределения

используются в качестве порогов отсечки при формировании оценок в показателе BDS, и наоборот.

[00123] На основании представленных выше порогов отсечки распределение каждого биомаркера делится на следующие 7 диапазонов значений параметра: значения ≤P1; P1 <значения ≤ P5; P5 <значения ≤ P10; P10 < значения <P90; P90 ≤ значения < P95; P95 ≤ значения <P99; значения ≥P99. Это соответствует этапам S25L, S25R, S26L, S26R на ФИГ. 1.

[00124] Как и на этапе S27L, S27R, показанном на ФИГ. 1, каждое значение биомаркера преобразуется в показатель (частичное прогностическое значение). В пределах сегмента P10-P90 показатель становится нулем (нулевой вклад в прогноз состояния). В "хвосте", в котором доминирует группа расстройства MDD (распределение HC является выбранным распределением) показателям назначают положительные значения (+1, +2, +3) с повышением значений для сегментов, расположенных дальше в "хвосте". В "хвосте", в котором доминирует группа HC (распределение MDD является выбранным распределением) показателям назначают отрицательные значения (-1, -2, -3), с понижением значений для сегментов, расположенных дальше в "хвосте".

[00125] В настоящем примере дополнительный выбор, соответствующий этапам S28L, S28R, показанным на ФИГ. 1, выполняют следующим образом. Для включения "хвоста" в биомаркер требуется, чтобы "хвост" доминантной группы проходил по существу за пределы недоминантного "хвоста". Например, вероятностная мера левого (или правого) "хвоста" доминантной группы должна составлять по меньшей мере 20% на пороге отсечки P10 (P90) недоминантной

группы. Кроме того, требуется, чтобы вероятностная мера доминантной группы слева (справа) от порога отсечки P5 (P95) была больше 15%. Если один "хвост" биомаркера не достигает этих двух заданных критериев "хвоста", показатель BDS для участников со значениями биомаркера в этих "хвостах" устанавливают в ноль. Если оба "хвоста" биомаркера не удовлетворяют этим критериям "хвоста", биомаркер не вносит вклад в прогноз заболевания. Критерии в процедуре, указанной выше, в итоге представлены в Таблице 8.

Таблица 8. Итоговая сводка назначенных значений нормализации для всех вариантов.

| Доминирование в "хвосте" | | | Частичные прогностические значения в различных сегментах | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | левый | Правый | $\leq P_{1,S}$ | $>P_{1,S}$ - $\leq P_{5,S}$ | $>P_{5,S}$ - $\leq P_{10,S}$ | $>P_{10,S}$ - $<P_{90,S}$ | $\geq P_{90,S}$ - $<P_{95,S}$ | $\geq P_{95,S}$ - $<P_{99,S}$ | $\geq P_{99,S}$ |
| Оба "хвоста" | HC | MDD | -3 | -2 | -1 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| | HC | HC | -3 | -2 | -1 | 0 | -1 | -2 | -3 |
| | MDD | HC | 3 | 2 | 1 | 0 | -1 | -2 | -3 |
| | MDD | MDD | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Один "хвост" | HC | -- | -3 | -2 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | -- | HC | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -2 | -3 |
| | MDD | -- | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | -- | MDD | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Ни один | -- | -- | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

ого

[00126] Соответственно, каждый участник получает в биомаркер показатель в пределах от -3 до +3. Показатель BDS (объединенное прогностическое значение) для участника является суммой показателей (частичных прогностических значений), добавляемой к биомаркерам. Таким образом, показатель BDS является накопленной информацией от всех объединенных биомаркеров, направленных на наличие или отсутствие расстройства MDD. Положительный показатель указывает на предпочтительность прогноза заболевания, в то время как отрицательный показатель указывает на предпочтительность прогноза здорового состояния. Нулевой показатель подразумевает, что отсутствуют любые предпочтения. Чем выше показатель, тем вероятнее наличие заболевания, и чем ниже показатель, тем вероятнее отсутствие заболевания.

[00127] "Площадь под кривой" (AUCReal) может быть вычислена на основании BDS участников и классификации заболевания. Для сравнения различий ROC-кривых (графиков зависимости чувствительности от частоты ложно положительных заключений) между группами только сыворотки, только мочи и сыворотки плюс мочи используется статистическое программное обеспечение MedCalc версии 16.8 (или более поздней). Чем больше площадь AUCReal, тем лучше показатель BDS выполняет различение между здоровым состоянием и заболеванием и тем большую реальную информацию включает для диагностики расстройства MDD. Площадь AUCReal используется при определении двух оптимальных заданных критериев для решения о доминировании "хвоста " на этапе S28L, S28R, как указано выше.

[00128] Оптимальные критерии для исключения нефункционирования ("хвостов") этого набора биомаркеров исследуются изменением критериев для P10/P90 и P5/P95 от 0% до 40% и проверкой действия на площадь AUC в Группе 3 (сыворотка + моча). На ФИГ. 6A и 6B показаны эти результаты. Таким образом, На ФИГ. 6A показано количество остальных биомаркеров, которые отвечают дополнительному требованию, и на ФИГ. 6B показана площадь AUC, полученная с этим остальным набором биомаркеров. При отсутствии любых требований, кроме требований, наложенных выбранным распределением, включены все 40 биомаркеров, и полученная площадь AUC составляет 0,875. При требовании вероятностной меры доминантной группы, составляющей по меньшей мере 40% для P10 и P90, все биомаркеры становятся исключенными, в результате чего площадь AUC составляет 0,500. При требовании вероятностной меры 20% для P10 и P90 и 15% для P5 и P95 доминантной группы площадь AUC является максимальной (AUCReal=0,889). Эти условия исключают 23 биомаркера, таким образом, оставляя 17 биомаркеров (6 в сыворотке и 11 в моче). При более высокой %-ой величине площадь AUC резко сокращается. Таким образом, исключение P10/90 при 20% и P5/95 при 15% является условием генерирования оптимального результата, который выбирается для дальнейшего анализа.

[00129] Для определения значимости различения BDS была применена "рандомизация фенотипа". Рандомизация фенотипа или пермутация состоят из перераспределения случайным образом классификации расстройства MDD и HC сверх исходных данных биомаркера: таким образом данные биомаркера для каждого участника сохраняются неизменными, но метки MDD и HC переставляются случайным образом (как на этапе S131 на ФИГ. 3).

Затем показатель BDSRandom генерируют идентично тому, как описано на этапе S132, показанном на ФИГ. 3, и по аналогии с этапом S133 выполняют анализ ROC-кривых на основании результатов BDSRandom в области AUCRandom. Путем повторения (на этапе S130) этой рандомизации фенотипа 10000 раз генерируют (на этапе S140) распределение частоты AUCRandom, из которого многое должно быть неотличительными в отношении классификации заболевания, поскольку отношение между биомаркером и заболеванием разрушается множеством пермутаций. Теперь P-значение задается фракцией всех пермутаций AUCRandom, которые превышают или выходят за пределы площади AUCReal. P-значение ниже 0,05 указывает на значительное различение показателя BDS, и нулевая гипотеза, которую показатель BDS не различает, должна быть отклонена.

[00130] Был вычислен показатель BDS для каждой из 3 групп. Группа 1 использует информацию об уровнях 21 биомаркера только в сыворотке. Группа 2 использует информацию о 19 биомаркерах только в моче. Группа 3 использует все 40 биомаркеров. Показатель BDS вычислен согласно алгоритму, описанному на этапе 1 в разделе "СПОСОБЫ". Был идентифицирован недействующий биомаркер ("хвосты") (на этапе 1.4), и подробности описаны в дополнительной информации S5. В общей сложности были исключены 23 биомаркера, и 17 биомаркеров (6 в сыворотке, 11 в моче) были оставлены для формирования BDS. Включенные биомаркеры сыворотки: TNF-R2, кортизол, кальпротектин, тромбоксан, эндотелин и лептин. Включенные биомаркеры мочи: cGMP, кальпротектин, лептин, LTB4, кортизол, тромбоксан, изопростан, альдостерон, HVEM, мидкин и субстанция P. ROC-кривые, показывающие результаты включенных биомаркеров для всех пациентов, визуализированы на ФИГ. 8.

Значения площади AUC, выведенные из этих кривых, составляют: 0,755 для 6 биомаркеров сыворотки; 0,859 для 11 биомаркеров мочи; и 0,889 для 17 объединенных биомаркеров сыворотки + мочи. Сравнение ROC-кривых: "сыворотка" и "моча" P=0,04; "сыворотка" и "сыворотка плюс моча" P=0,0003; "моча" и "сыворотка плюс моча" p=0,21). Распределения частоты $AUC_{Random}$ и $AUC_{Real}$ для сыворотки, мочи и мочи + сыворотки соответственно визуализированы на ФИГ. 7A-7C.

[00131] Для определения прогнозирующего значения показателя BDS была выполнена перекрестная валидация (пятикратная). Валидация была выполнена на биомаркерах, которые были включены алгоритмом, на всех данных. Группа из 102 участников была случайным образом разделена на пять подгрупп (по 20, 20, 20, 20 и 22 участника), так что каждая подгруппа содержала равное количество пациентов с MDD и здоровых индивидов HC. Попытки сопоставления по возрастной, половой или этнической принадлежности не предпринимались. Были сформированы пять отдельных наборов, как указано в Таблице 9 ниже, так что каждый набор содержал 4 из указанных 5 подгрупп для обучения и 1 из указанных 5 подгрупп для валидации и прогнозирования. Для каждого набора по отдельности участники "обучающей подгруппы" использовались для определения на этапе S25L на ФИГ. 1 порогов отсечки для процентилей P1, P5, P10, P90, P95 и P99 с использованием полученного преобладания биомаркеров в полных данных. Затем, с учетом этих порогов отсечки может быть вычислен BDS для участников подгруппы валидации вместе с ROC-кривой для классификации заболевания (статистическая программа MedCalc (версия 16.8) включает двучленный точный доверительный интервал для площади AUC). Для повторения вышеописанного для каждого

обучающего набора были получены пять наборов предполагаемой площади AUC (только для сыворотки, только для мочи и одновременно для сыворотки и мочи). Эти результаты обеспечивают прогнозирующее значение BDS для классифицирования пациентов с MDD от здоровых индивидов HC, как указано выше.

Таблица 9: Экспериментальная постановка перекрестной валидации.

| Таблица xx: Внутренняя перекрестная валидация: постановка эксперимента: образцы в 5 частях. | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Здоровые индивиды (51) и пациенты с MDD (51) | 1-20% | 21-40% | 41-60% | 61-80% | 81-100% |
| Набор 1 | Обучение (2x10) | Обучение (2x10) | Обучение (2x10) | Обучение (2x10) | Валидация (2x11) |
| Набор 2 | Обучение (2x10) | Обучение (2x10) | Обучение (2x10) | Валидация (2x10) | Обучение (2x11) |
| Набор 3 | Обучение (2x10) | Обучение (2x10) | Валидация (2x10) | Обучение (2x10) | Обучение (2x11) |
| Набор 4 | Обучение (2x10) | Валидация (2x10) | Обучение (2x10) | Обучение (2x10) | Обучение (2x11) |
| Набор 5 | Валидация (2x10) | Обучение (2x10) | Обучение (2x10) | Обучение (2x10) | Обучение (2x11) |

[00132] Что касается постановки обучения-валидации, значения порога отсечки процентиля в обучающем поднаборе определены и применены к поднабору валидации, что приводит к предсказанным значениям площади AUC, представленным в Таблице 10 ниже. Среднее значение площади AUC под ROC-кривыми является самым низким для биомаркеров сыворотки, за которыми следуют биомаркеры мочи, и является самым высоким для биомаркеров объединенных сыворотки и мочи. Сопутствующим образом, доверительные интервалы в значениях площади AUC под ROC-кривыми в поднаборах валидации ранжируются в пределах от 0,418 до 0,988 для биомаркеров сыворотки, в пределах от 0,488 до 0,995 для биомаркеров мочи и в пределах от 0,569 до 0,995 для биомаркеров сыворотки плюс мочи. Самое низкое значение принадлежит биомаркерам сыворотки, сопровождаемым биомаркерами мочи, и самое высокое значение принадлежит биомаркерам объединенных сыворотки плюс мочи.

Таблица 10. Результаты пятикратной перекрестной валидации, выраженной в площадях AUC поднаборов валидации V1, V2, V3, V4, V5: поднабор валидации в 1-ом, 2-ом, 3-ьем, 4-ом и 5-ом экспериментах перекрестной валидации. CI - доверительный интервал.

| Сыворотка | 6 BM's | | Моча | 11 BM's | | Сыворотка плюс моча | 17 BM's | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Валидация | AUC | 95% CI | Валидация | AUC | 95% CI | Валидация | AUC | 95% CI |
| $V1_{сыво}$ | 0,660 | 0,418- | $V1_{моча}$ | 0,860 | 0,633- | $V1_{сыво}$ | 0,805 | 0,569- |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ротка | | 0,853 | | | 0,972 | ротка+моча | | 0,945 |
| $V2_{сыворотка}$ | 0,905 | 0,696-0,988 | $V2_{моча}$ | 0,795 | 0,558-0,940 | $V2_{сыворотка+моча}$ | 0,840 | 0,609-0,963 |
| $V3_{сыворотка}$ | 0,907 | 0,677-0,992 | $V3_{моча}$ | 0,730 | 0,488-0,901 | $V3_{сыворотка+моча}$ | 0,870 | 0,645-0,977 |
| $V4_{сыворотка}$ | 0,731 | 0,502-0,895 | $V4_{моча}$ | 0,845 | 0,615-0,966 | $V4_{сыворотка+моча}$ | 0,895 | 0,677-0,986 |
| $V5_{сыворотка}$ | 0,777 | 0,551-0,924 | $V5_{моча}$ | 0,930 | 0,736-0,995 | $V5_{сыворотка+моча}$ | 0,930 | 0,736-0,995 |
| Среднее значение AUC | 0,796 | | | 0,832 | | | 0,868 | |

Эти предполагаемые результаты согласованы с общим результатом, представленным на ФИГ. 8.

[00133] Следует отметить, что вычислительные ресурсы, используемые для выполнения этапов вычисления, могут быть реализованы различными способами. Например, этапы вычисления могут быть выполнены процессором общего назначения, выделенными аппаратными средствами или сочетанием того и другого. Могут использоваться один или более электронных и/или оптических вычислительных элементов. Обмен данными между компонентами может быть осуществлен проводным или беспроводным способом и

может быть реализован на основе одного или более электрических и/или оптических сигналов.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1: КОМПЛЕКТЫ ELISA; ИЗГОТОВИТЕЛИ

Комплекты ELISA были получены от следующих поставщиков:

компания R&D systems Europe Ltd, Абингдон, Соединенное Королевство Великобритания (кортизол, LTB4, тромбоксан, эндотелин 1, вещество P, c-AMP и c-GMP); компания Ray Biotech Inc., Норкросс, шт. Джорджия, США (лептин, EGF, липокалин, адипонектин, рецептор 2 TNFalpha и HVEM); компания Sanbio B, Hycult biotech, Уден, Нидерланды (кальпротектин); компания Northwest Life Science Specialties, LLC, Ванкувер, Вашингтон, США (изопростан-2); компания Immundiagnostik GmbH, Бенсхайм, Германия (зонулин); компания Cellmid Limited, Перт, Австралия (мидкин); компания Diasource, Левен, Бельгия (прегненолон и витамин D); компания Peninsula Laboratories, LLC, Сан-Карлос, Калифорния, США (нейропептид); компания Promega Benelux BV, Лейден, Нидерланды (BDNF); компания LDN, Германия (альдостерон); компания Hycult Biotech, США (нитротирозин).

ПРИЛОЖЕНИЕ 2: Выбор биомаркера в пилотном исследовании и исследовании группы пациентов/контрольной группы

| Биомаркеры | Биомаркеры, исследованные в пилотном исследовании 2x12 | | Биомаркеры, исследованные в исследовании группы пациентов/контрольной группы 2x51 | |
|---|---|---|---|---|
| | Сыворотка | Моча | Сыворотка | Моча |
| Адипонектин | X | X | NT | X |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Альдостерон | X | X | X | X |
| Bcl-2 | X | X | NT | NT |
| BDNF | X | NT | X | NT |
| Беклин-1 | X | NT | NT | NT |
| BFGF | X | X | NT | NT |
| BH4 | X | X | NT | NT |
| Биоптерин | NT | X | NT | NT |
| Кальпротектин | X | X | X | X |
| Кальретикулин | X | X | NT | NT |
| CAMK2B | X | X | NT | NT |
| Camp | X | X | X | X |
| CCK | X | X | NT | NT |
| Cgmp | X | X | NT | X |
| Кортизол | NT | X | X | X |
| Дигоксин | X | X | NT | NT |
| EGF | X | X | X | X |
| Эндотелин | X | X | X | X |
| F2- изопростан | X | NT | NT | NT |
| GABA | X | X | NT | NT |
| Галектин-8 | X | X | NT | NT |
| HVEM | X | X | X | X |
| IGF1 | X | X | NT | NT |
| IL-6 | X | X | NT | NT |
| Изопростан | NT | X | X | X |
| Лептин | X | X | X | X |
| Липокалин | X | X | X | X |
| LOX1 | X | X | NT | NT |
| LTB4 | X | X | X | X |
| MBP | X | X | NT | NT |
| Мидкин | X | X | X | X |
| MMP-1 | X | NT | NT | NT |
| Миелопероксидаз | X | X | NT | NT |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| а | | | | |
| Неоптерин | X | X | NT | X |
| Нейропептид Y | X | X | X | X |
| NGF | X | X | NT | NT |
| Нитротирозин | X | X | X | NT |
| PEDF | X | X | NT | NT |
| PLA2G7-PAF | X | N | NT | NT |
| Прегненолон | X | X | X | X |
| Простагландин E2 | X | X | NT | NT |
| Субстанция P | X | X | X | X |
| Svegf | X | X | NT | NT |
| Тромбоксан B2 | X | X | X | X |
| TNF-R2 | X | X | X | X |
| Вазопрессин | X | X | NT | NT |
| VILIP | X | X | NT | NT |
| Vit-D | X | X | X | NT |
| Зонулин | X | X | X | NT |

X: Биомаркер испытан;

NT: Биомаркер не испытан.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Реализуемый с использованием компьютера способ моделирования для обеспечения определения способа указания и/или устройства для указания, причем способ моделирования выполнен с возможностью задания критериев оценки, подлежащих использованию в способе указания и/или устройством указания для выдачи объединенного прогностического значения для вероятности индивида, имеющего состояние, на основании отдельных соответствующих значений параметра, определенных для указанных индикаторных параметров с участием указанного индивида и использованием указанных критериев оценки, при этом способ моделирования включает:

а) для каждого индикаторного параметра в наборе индикаторных параметров,

а1) для первой группы объектов согласно Золотому Стандарту с маловероятным наличием указанного состояния:

а11) получение (S21A) для каждого индивида в первой группе соответствующего первого значения для указанного индикаторного параметра;

а12) определение (S22A) первого распределения (NT) первых значений, полученных для указанного индикаторного параметра;

а2) для второй группы объектов согласно указанному Золотому Стандарту с вероятным наличием указанного состояния:

а21) получение (S21B) для каждого индивида во второй группе соответствующего второго значения для указанного индикаторного параметра;

a22) определение (S22B) второго распределения вторых значений, полученных для указанного индикаторного параметра;

a3) определение (S23AL, S23BL) для каждого из указанных распределений соответствующего значения индикаторного параметра для первого заданного процентиля ниже 50;

a4) выбор (S24L) из указанного первого и указанного второго распределений того распределения, которое имеет более высокое значение параметра для указанного первого заданного процентиля;

a5) определение (S25L) для выбранного распределения значения параметра, связанного по меньшей мере с вторым заданным процентилем ниже 50;

a6) задание (S26L) по меньшей мере первого диапазона ($VR_{1,BM1}$) значений, имеющего указанное значение параметра в качестве верхней границы, и второго диапазона ($VR_{2,BM1}$) значений, имеющего указанное значения ($P_{5,HC}$) параметра в качестве нижней границы;

a7) назначение (S27L) частичного прогностического значения ($PP_1$, $PP_2$) указанным диапазонам значений, причем частичное прогностическое значение ($PP_1$), назначенное первому диапазону ($VR_{1,BM1}$) значений, является более сильным индикатором для указанного состояния, чем частичное прогностическое значение ($PP_2$), назначенное второму диапазону ($VR_{2,BM1}$) значений, если выбранным распределением является первое распределение, и в то же время частичное прогностическое значение, назначенное первому диапазону значений, является более сильным индикатором для отсутствия указанного состояния, чем частичное прогностическое значение,

назначенное второму диапазону значений, если выбранным распределением является второе распределение;

и/или

a8) определение (S23AR, S23BR) для каждого из указанных распределений соответствующего значения параметра для третьего заданного процентиля выше 50;

a9) выбор (S24R) из указанного первого и указанного второго распределений того распределения, которое имеет более низкое значение параметра для указанного третьего заданного процентиля;

a10) определение (S25R) для выбранного распределения значения параметра, связанного по меньшей мере с четвертым заданным процентилем;

a11) задание (S26R) по меньшей мере третьего диапазона ($VR_{3,BM1}$) значений, имеющего указанное значение параметра в качестве верхней границы, и четвертого диапазона ($VR_{4,BM1}$) значений, имеющего указанное значение параметра в качестве нижней границы;

a12) назначение (S27R) частичного прогностического значения ($PP_3$, $PP_4$) указанным диапазонам значений, причем частичное прогностическое значение ($PP_4$), назначенное четвертому диапазону ($VR_{4,BM1}$) значений, является более сильным индикатором для указанного состояния, чем частичное прогностическое значение ($PP_3$), назначенное третьему диапазону ($VR_{3,BM1}$) значений, если выбранным распределением является первое распределение, и в то же время частичное прогностическое значение, назначенное четвертому диапазону значений, является более сильным индикатором для отсутствия указанного состояния, чем частичное прогностическое значение,

назначенное третьему диапазону значений, если выбранным распределением является второе распределение;

b) причем задание диапазонов значений и назначенные частичные прогностические значения определяют, до какой степени значения для указанных индикаторных параметров, определенных для конкретного индивида, вносят вклад в объединенное прогностическое значение, которое указывает наличие или отсутствие указанного состояния у указанного конкретного индивида, и которое получают, например, путем добавления частичных прогностических значений.

2. Реализуемый с использованием компьютера способ моделирования по п. 1, согласно которому указанный второй заданный процентиль равен указанному первому заданному процентилю или меньше него.

3. Реализуемый с использованием компьютера способ моделирования по п. 1 или 2, согласно которому указанный четвертый заданный процентиль равен указанному третьему заданному процентилю или больше него.

4. Реализуемый с использованием компьютера способ моделирования по одному из предшествующих пунктов, согласно которому значение параметра в указанном втором диапазоне значений или в указанном третьем диапазоне значений не влияет на объединенное прогностическое значение.

5. Реализуемый с использованием компьютера способ моделирования по одному из предшествующих пунктов, согласно которому указанный второй диапазон значений и указанный третий

диапазон значений вместе образуют нейтральный диапазон, имеющий значение параметра, связанное по меньшей мере с вторым заданным процентилем, в качестве его нижней границы, и имеющий значение параметра для четвертого заданного процентиля в качестве его верхней границы, причем значение параметра в указанном нейтральном диапазоне не влияет на объединенное прогностическое значение.

6. Реализуемый с использованием компьютера способ моделирования по одному из предшествующих пунктов, согласно которому указанный первый заданный процентиль находится в диапазоне 5-30, и указанный третий заданный процентиль находится в диапазоне 70-95.

7. Реализуемый с использованием компьютера способ моделирования по одному из предшествующих пунктов, также включающий определение (S28L) первой вероятностной меры невыбранного распределения для значения выбранного распределения для значения параметра, которое соответствует пятому заданному процентилю ниже 50.

8. Реализуемый с использованием компьютера способ моделирования по п. 7, согласно которому пятый заданный процентиль ниже чем первый заданный процентиль.

9. Реализуемый с использованием компьютера способ моделирования по п. 7 или 8, включающий задание (S29L) различия между первым прогностическим значением и вторым прогностическим значением равным нулю, если первая вероятностная мера меньше чем вдвое вероятностной меры для указанного значения параметра,

соответствующего пятому заданному процентилю выбранного распределения.

10. Реализуемый с использованием компьютера способ моделирования по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий определение (S28R) второй вероятностной меры невыбранного распределения для значения выбранного распределения для значения параметра, соответствующего шестому заданному процентилю выше 50.

11. Реализуемый с использованием компьютера способ моделирования по п. 10, согласно которому шестой заданный процентиль выше чем третий заданный процентиль.

12. Реализуемый с использованием компьютера способ моделирования по п. 10 или 11, включающий задание (S29R) различия между третьим прогностическим значением и четвертым прогностическим значением равным нулю, если вторая вероятностная мера меньше чем вдвое вероятностной меры для значения параметра, соответствующего шестому заданному процентилю выбранного распределения.

13. Реализуемый с использованием компьютера способ моделирования по пп. 7 и 10, включающий назначение веса 0 индикаторному параметру, если первая вероятностная мера меньше чем вдвое вероятностной меры для значения параметра, соответствующего пятому заданному процентилю выбранного распределения, и вторая вероятностная мера меньше чем вдвое значения вероятностной меры для значения параметра,

соответствующего шестому заданному процентилю выбранного распределения.

14. Реализуемый с использованием компьютера способ моделирования по любому из предшествующих пунктов, согласно которому величина назначенных частичных прогностических значений уменьшается согласно ступенчатой функции вероятностной меры выбранного распределения для значения параметра в пределах указанного первого и/или указанного второго диапазонов значений и/или в пределах указанных третьего и/или четвертого диапазонов значений.

15. Реализуемый с использованием компьютера способ моделирования по любому из предшествующих пунктов, согласно которому величина назначенных частичных прогностических значений уменьшается согласно непрерывной функции вероятностной меры выбранного распределения для значения параметра в пределах указанного первого и/или указанного второго диапазонов значений и/или в пределах указанных третьего и/или четвертого диапазонов значений.

16. Реализуемый с использованием компьютера способ моделирования по одному из предшествующих пунктов, включающий выбор набора индикаторных параметров из расширенного набора параметров согласно следующей процедуре, включающей:

а) для каждого параметра в указанном расширенном наборе определение (S121A) первого распределения значений параметра для указанной первой группы объектов и определение (S121B) второго распределения значений параметра для указанной второй группы объектов;

b) повторение процедуры (S130) верификации, включающее:

b1) для каждого индивида в указанной первой и указанной второй группах объектов назначение (S131) случайным образом вектора значений параметра одному из первого и второго вспомогательных распределений значений параметра, причем вектор значений параметра задают в качестве набора значений параметра, определенного для расширенного набора параметров с участием указанного индивида;

b2) для множества объектов определение (S132) объединенного прогностического значения на основании значений параметра, определенных для указанных объектов, с одновременным использованием первого вспомогательного распределения значений параметра и второго вспомогательного распределения значений параметра вместо первого распределения значений параметра и второго распределения значений параметра соответственно;

b3) определение (S133) значение меры качества, показательной для степени, до которой объединенное прогностическое значение, полученное с использованием расширенного набора параметров, указывает наличие указанного состояния согласно указанному Золотому Стандарту;

c) определение (S140) распределения значений, полученных для указанной меры качества, полученной повторением этапов b1) - b3) в указанной процедуре b) верификации;

d) идентификацию (S150) отличающихся друг от друга наборов-кандидатов параметров в указанном расширенном наборе параметров;

e) для каждого набора-кандидата из указанных отличающихся друг от друга наборов-кандидатов выполнение (S160) этапов, включающих:

e1) определение (S161) значения для указанной меры качества;

e2) определение (S162) статистической значимости значения, определенного для меры качества, на основании распределения, полученного на этапе c);

f) выбор (S170) оптимального набора указанных отличающихся друг от друга наборов-кандидатов параметров, который оптимизирует критерий по меньшей мере на основании указанной статистической значимости.

17. Реализуемый с использованием компьютера способ моделирования по п. 16, согласно которому идентификация (S150) отличающихся друг от друга наборов-кандидатов параметров в указанном расширенном наборе параметров включает задание каждому из указанных наборов-кандидатов соответствующих критериев выбора для его параметров, причем критерием выбора является величина отношения вероятностной меры, заданной как значение вероятностной меры невыбранного распределения, деленной на вероятностную меру выбранного распределения для первого значения параметра, которое определяется значением для выбранного распределения в пятом заданном процентиле ниже 50, или для второго значения параметра, которое определяется значением для выбранного распределения в шестом заданном процентиле выше 50, при этом параметр является элементом набора-кандидата, если его отношение вероятностной меры превышает пороговое отношение, заданное для указанного набора-кандидата, по меньшей мере в указанном первом или указанном втором значениях параметра, причем отличающиеся друг от друга наборы-кандидаты имеют отличающиеся друг от друга значения для указанного порогового отношения.

18. Реализуемый с использованием компьютера способ моделирования по п. 16 или 17, согласно которому указанной мерой качества является площадь под кривой, указывающей отношение между специфичностью и чувствительностью, полученное для набора параметров.

19. Устройство (AI) для моделирования, предназначенное для обеспечения задания способа указания и/или устройства для указания, выполненное с возможностью задания критериев оценки, которые используются в способе указания и/или устройстве для указания для выдачи объединенного прогностического значения для вероятности наличия у индивида состояния на основании отдельных соответствующих значений параметра, определенных для указанных индикаторных параметров с участием указанного индивида и с использованием указанных критериев оценки, содержащее:

модуль (50) получения распределения, который для каждого набора параметров составляет первое и второе распределение (NT, T) для представления распределения значения релевантного параметра в контрольной группе и в диагностической группе соответственно, причем контрольная группа является первой группой объектов, наличие у которых указанного состояния согласно Золотому Стандарту является маловероятным, и при этом наличие указанного состояния у индивидов второй группы объектов согласно указанному Золотому Стандарту является вероятным;

по меньшей мере один модуль (61, 62) оценки распределения, который определяет статистические характеристики для указанного первого и указанного второго распределений, причем указанная статистическая характеристика включает значение параметра ($P_{10,NT}$, $P_{10,T}$; $P_{5,NT}$, $P_{5,T}$) для первого и второго заданных процентилей ниже 50

и для третьего и четвертого заданных процентилей ($P_{90,NT}$, $P_{90,T}$; $P9_{5,NT}$, $P9_{5,T}$) выше 50;

по меньшей мере один модуль (71, 72) сравнения для сравнивания статистических характеристик распределений (NT, T) и выбора из указанного первого и указанного второго распределений в качестве первого выбранного распределения того распределения, которое имеет более высокое значение параметра для указанного первого заданного процентиля, и в качестве второго выбранного распределения того распределения, которое имеет более высокое значение параметра для указанного третьего заданного процентиля;

- по меньшей мере один модуль (81, 82) назначения диапазона для: определения для первого выбранного распределения значения параметра, связанного по меньшей мере с вторым заданным процентилем ниже 50; задания по меньшей мере первого диапазона ($VR_{1,BM1}$) значений, имеющего указанное значение параметра в качестве верхней границы, и второго диапазона ($VR_{2,BM1}$) значений, имеющего указанное значение параметра в качестве нижней границы; назначения частичного прогностического значения ($PP_1$, $PP_2$) указанным диапазонам значений, причем частичное прогностическое значение ($PP_1$), назначенное первому диапазону ($VR_{1,BM1}$) значений, является более сильным индикатором для указанного состояния, чем частичное прогностическое значение ($PP_2$), назначенное второму диапазону ($VR_{2,\ BM1}$) значений, если первым выбранным распределением является первое распределение, и в то же время частичное прогностическое значение, назначенное первому диапазону значений, является более сильным индикатором для отсутствия указанного состояния, чем частичное прогностическое значение, назначенное второму диапазону значений, если первым выбранным распределением является второе распределение, и/или задания по меньшей мере третьего диапазона ($VR_{3,BM1}$) значений,

имеющего четвертое значение параметра второго выбранного распределения в качестве верхней границы, и четвертого диапазона ($VR_{4,BM1}$) значений, имеющего указанное четвертое значение параметра в качестве нижней границы; назначения частичного прогностического значения ($PP_3$, $PP_4$) указанным диапазонам значений, причем частичное прогностическое значение ($PP_4$), назначенное четвертому диапазону ($VR_{4,\ BM1}$) значений, является более сильным индикатором для указанного состояния, чем частичное прогностическое значение ($PP_3$), назначенное третьему диапазону ($VR_{3,\ BM1}$) значений, если вторым выбранным распределением является первое распределение, и в то же время частичное прогностическое значение, назначенное четвертому диапазону значений, является более сильным индикатором для отсутствия указанного состояния, чем частичное прогностическое значение, назначенное третьему диапазону значений, если вторым выбранным распределением является второе распределение;

причем задание диапазонов значений и назначенные частичные прогностические значения определяют, до какой степени значения для указанных индикаторных параметров, определенных для конкретного индивида, вносят вклад в объединенное прогностическое значение, которое указывает наличие или отсутствие указанного состояния у указанного конкретного индивида, и которое получено, например, путем добавления частичных прогностических значений.

20. Устройство (AII) для указания для вычисления объединенного прогностического значения ($PV_{fin}$), показательного для вероятности состояния у индивида, содержащее:

модуль (10) выдачи значения параметра для выдачи для указанных отдельных соответствующих отдельных значений ($V_{BM1}$, $V_{BM2}$, ..., $V_{BMN}$) для набора индикаторных параметров ($BM_1$, $BM_2$, ...,

$BM_N$), показательных для указанного состояния, причем соответствующие индикаторные параметры связаны с соответствующими диапазонами значений параметра, включая одну или более пар первого диапазона значений и второго диапазона значений, и пар третьего диапазона значений и четвертого диапазона значений;

модуль (21, 22) назначения частичного прогностического значения для определения для каждого из указанных индикаторных параметров, который из связанных с ним диапазонов значений содержит отдельное значение ($V_{BM1}$) для указанного индикаторного параметра, и определения частичного прогностического значения ($PV_{BM1L}$, $PV_{BM1R}$) для этого связанного с ним диапазона значений;

указанная пара первого диапазона значений и второго диапазона значений и/или указанная пара третьего диапазона значений и четвертого диапазона значений и связанные с ними частичные прогностические значения относятся к соответствующему первому распределению значений для указанного индикаторного параметра в контрольной группе, участники которой согласно Золотому Стандарту не имеют указанного состояния, и к соответствующему второму распределению значений для указанного индикаторного параметра в группе объектов, для которых указанное состояние определено согласно указанному Золотому Стандарту, причем каждое из указанных распределений имеет соответствующее значение параметра ($P_{10,NT}$, $P_{10,T}$; $P_{5,NT}$, $P_{5,T}$; $P_{90,NT}$, $P_{90,T}$; $P_{95,NT}$, $P_{95,T}$) для первого процентиля (в частности, 10) ниже 50, второго процентиля (в частности, 5) ниже 50, третьего процентиля (в частности, 90) выше 50 и четвертого процентиля (95) выше 50, и при этом первое выбранное распределение, выбранное из первого и второго распределений, имеет самое высокое значение параметра для указанного первого процентиля, и причем второе выбранное распределение, выбранное

из первого и второго распределений, имеет самое низкое значение параметра для указанного третьего процентиля;

объединительный модуль (30) для определения объединенного прогностического значения ($PV_{fin}$) путем объединения, в частности, добавлением частичных прогностических значений, полученных для каждого из параметров;

причем указанный первый диапазон ($VR_{1,BM1}$) значений имеет значение параметра первого выбранного распределения для второго процентиля в качестве верхней границы, и второй диапазон ($VR_{2,BM1}$) значений имеет указанное значение параметра в качестве нижней границы;

при этом частичное прогностическое значение ($PP_1$), назначенное первому диапазону ($VR_{1,BM1}$) значений, вносит больший вклад в указанное объединенное прогностическое значение, предсказывающее указанное состояние, чем частичное прогностическое значение ($PP_2$), назначенное второму диапазону ($VR_{2,BM1}$) значений, если первым выбранным распределением является первое распределение, и в то же время частичное прогностическое значение, назначенное первому диапазону значений, вносит больший вклад в указанное объединенное прогностическое значение, предсказывающее отсутствие указанного состояния, чем частичное прогностическое значение, назначенное второму диапазону значений, если выбранным распределением является второе распределение;

и/или причем третий диапазон ($VR_{3,BM1}$) значений имеет значение параметра второго выбранного распределения в качестве верхней границы, и четвертый диапазон ($VR_{4,BM1}$) значений имеет указанное значение параметра в качестве нижней границы, при этом частичное прогностическое значение ($PP_4$), назначенное четвертому диапазону ($VR_{4,BM1}$) значений, вносит больший вклад в указанное объединенное прогностическое значение, предсказывающее

указанное состояние, чем частичное прогностическое значение ($PP_3$), назначенное третьему диапазону ($VR_{3,BM1}$) значений, если вторым выбранным распределением является первое распределение, и в то же время частичное прогностическое значение, назначенное четвертому диапазону значений, вносит больший вклад в указанное объединенное прогностическое значение, предсказывающее отсутствие указанного состояния, чем частичное прогностическое значение, назначенное третьему диапазону значений, если вторым выбранным распределением является второе распределение.

21. Устройство для указания по п. 20, в котором модуль (10) выдачи значения параметра содержит по меньшей мере один считывающий блок для считывания значения параметра из блока для хранения.

22. Устройство для указания по п. 20 или 21, в котором набор параметров содержит по меньшей мере биомаркер, а модуль (10) выдачи значения параметра содержит по меньшей мере один блок для определения значения для указанного биомаркера в моче или образце сыворотки человека.

23. Реализуемый с использованием компьютера способ указания для вычисления объединенного прогностического значения, показательного для состояния индивида, включающий:

определение с участием указанного индивида соответствующих отдельных значений параметра для набора индикаторных параметров, показательных для указанного состояния;

связывание каждого из указанных индикаторных параметров с парой первого диапазона значений и второго диапазона значений и/или парой третьего диапазона значений и четвертого диапазона

значений, причем каждый из заданных диапазонов значений параметра связан с частичным прогностическим значением, указывающим степень, до который значение параметра в этом заданном диапазоне значений является показательным для указанного состояния;

при этом указанная пара первого диапазона значений и второго диапазона значений и/или указанная пара третьего диапазона значений и четвертого диапазона значений и связанные с ними частичные прогностические значения относятся к соответствующему первому распределению (NT) значений для указанного индикаторного параметра в контрольной группе, участники которой согласно Золотому Стандарту не имеют указанного состояния, и к соответствующему второму распределению (T) значений для указанного индикаторного параметра в группе объектов, для которых указанное состояние определяется согласно указанному Золотому Стандарту, причем каждое из указанных распределений имеет соответствующее значение параметра ($P_{10,NT}$, $P_{10,T}$; $P_{5,NT}$, $P_{5,T}$; $P_{90,NT}$, $P_{90,T}$; $P_{95,NT}$, $P_{95,T}$) для первого процентиля (в частности, 10) ниже 50, второго процентиля (в частности, 5) ниже 50, третьего процентиля (в частности, 90) выше 50 и четвертого процентиля (95) выше 50, и при этом первое выбранное распределение, выбранное из первого и второго распределений, имеет самое высокое значение параметра для указанного первого процентиля, и причем второе выбранное распределение, выбранное из первого и второго распределения, имеет самое низкое значение параметра для указанного третьего процентиля;

при этом указанный первый диапазон ($VR_{1,BM1}$) значений имеет значение параметра первого выбранного распределения для второго процентиля в качестве верхней границы, и второй диапазон ($VR_{2,BM1}$)

значений имеет указанное значение параметра ($P_5$), в качестве нижней границы;

причем частичное прогностическое значение ($PP_1$), назначенное первому диапазону ($VR_{1,BM1}$) значений, вносит больший вклад в указанное объединенное прогностическое значение, предсказывающее указанное состояние, чем частичное прогностическое значение ($PP_2$), назначенное второму диапазону ($VR_{2,BM1}$ ) значений, если первым выбранным распределением является первое распределение, и в то же время частичное прогностическое значение, назначенное первому диапазону значений, вносит больший вклад в указанное объединенное прогностическое значение, предсказывающее отсутствие указанного состояния, чем частичное прогностическое значение, назначенное второму диапазону значений, если выбранным распределением является второе распределение;

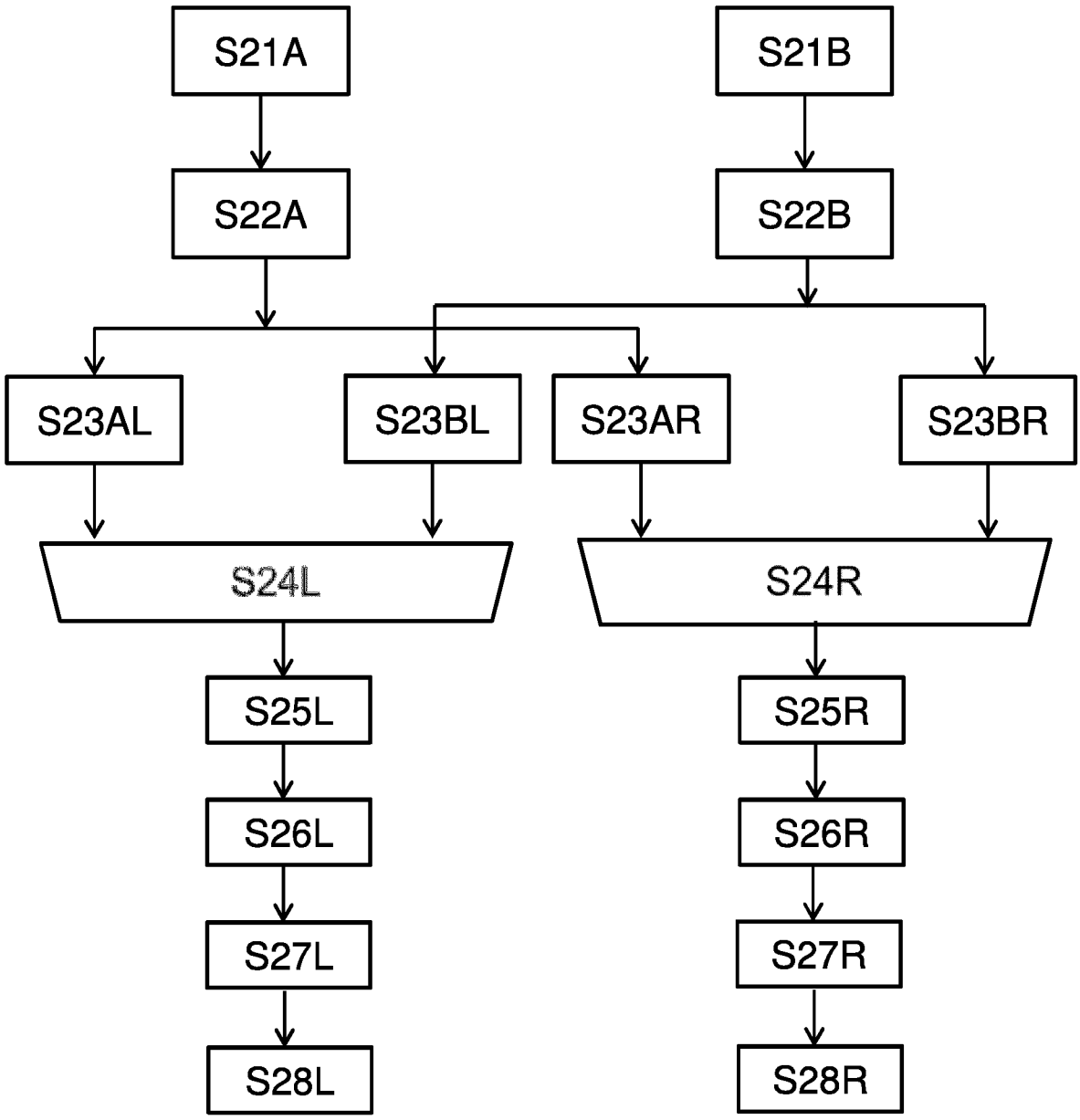
и/или причем третий диапазон ($VR_{3,BM1}$) значений имеет значение параметра второго выбранного распределения в качестве верхней границы, и четвертый диапазон ($VR_{4,BM1}$) значений имеет указанное значение параметра в качестве нижней границы, при этом частичное прогностическое значение ($PP_4$), назначенное четвертому диапазону ($VR_{4,BM1}$) значений, вносит больший вклад в указанное объединенное прогностическое значение, предсказывающее указанное состояние, чем частичное прогностическое значение ($PP_3$), назначенное третьему диапазону ($VR_{3,BM1}$) значений, если вторым выбранным распределением является первое распределение, и в то же время частичное прогностическое значение, назначенное четвертому диапазону значений, вносит больший вклад в указанное объединенное прогностическое значение, предсказывающее отсутствие указанного состояния, чем частичное прогностическое

значение, назначенное третьему диапазону значений, если вторым выбранным распределением является второе распределение;

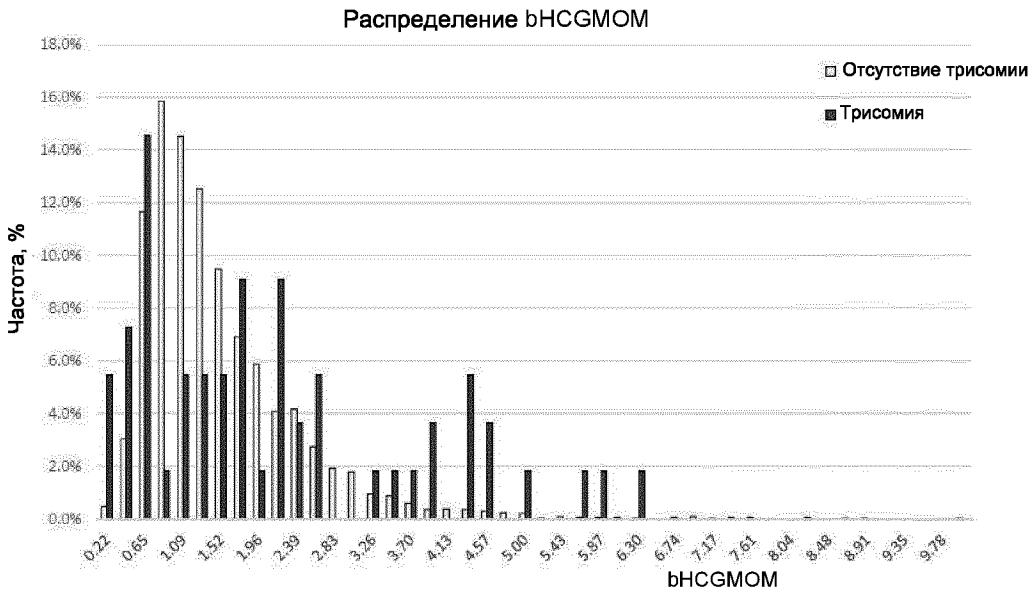
определение для указанного индивида для каждого из указанных параметров, который из связанных с ним заданных диапазонов значений содержит определенное отдельное значение параметра для указанного параметра, и определение частичного прогностического значения для этого связанного с ним заданного диапазона значений;

определение для указанного индивида объединенного прогностического значения объединением, в частности, добавлением частичных прогностических значений, полученных для каждого из параметров.

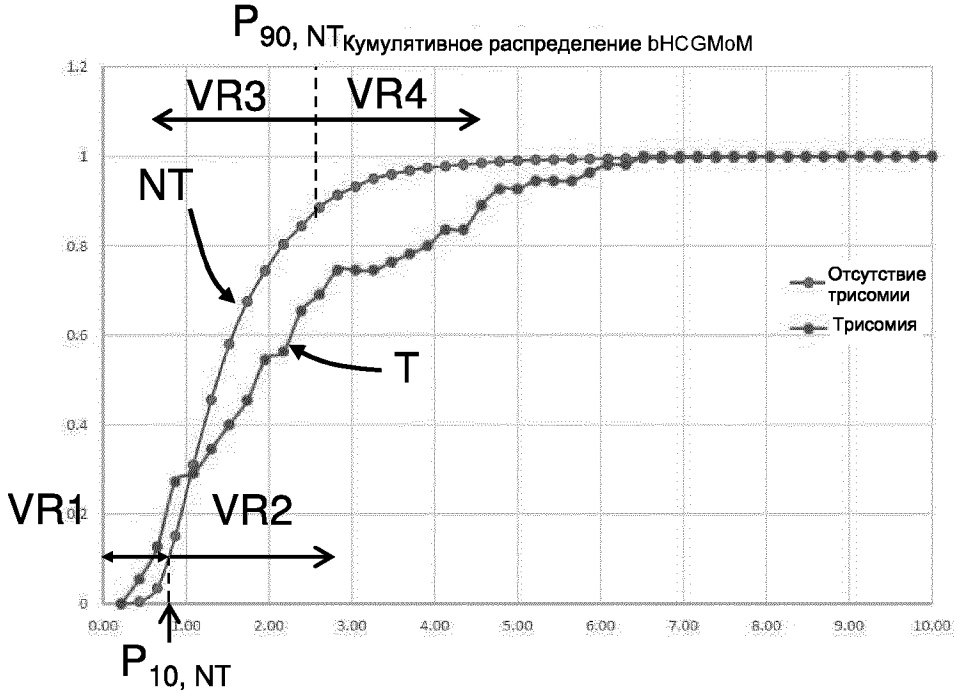
24. Реализуемый с использованием компьютера способ указания по п. 23, согласно которому указанное объединение также включает изменение частичных прогностических значений, получаемых для каждого из параметров, умножением на весовой коэффициент.


S21A
S21B
S22A
S22B
S23AL
S23BL
S23AR
S23BR
S24L
S24R
S25L
S25R
S26L
S26R
S27L
S27R
S28L
S28R

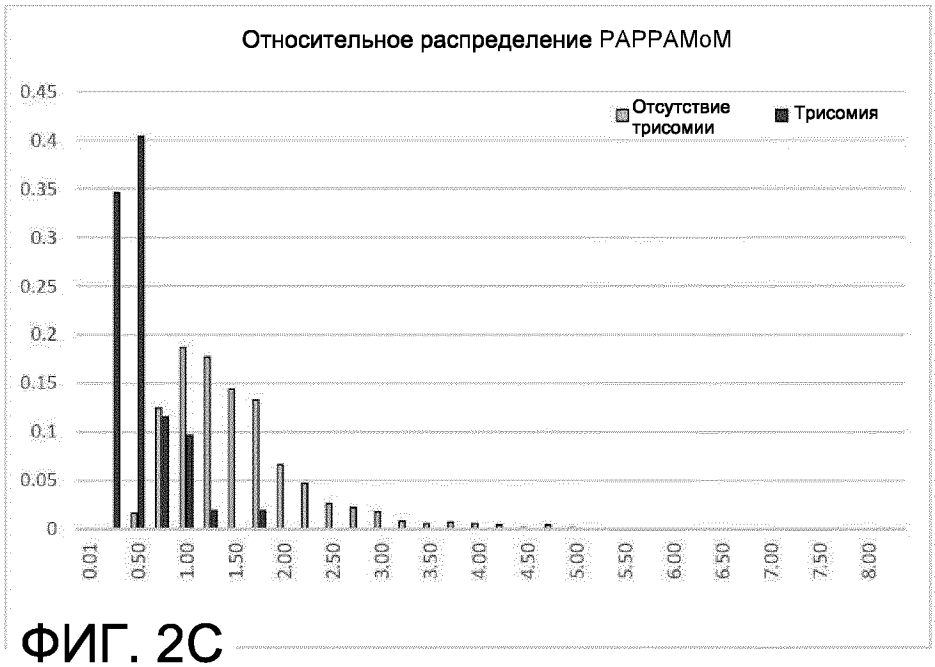
ФИГ. 1


Распределение bHCGMOM
Отсутствие трисомии
Трисомия
Частота, %
18.0%
16.0%
14.0%
12.0%
10.0%
8.0%
6.0%
4.0%
2.0%
0.0%
0.22
0.65
1.09
1.52
1.96
2.39
2.83
3.26
3.70
4.13
4.57
5.00
5.43
5.87
6.30
6.74
7.17
7.61
8.04
8.48
8.91
9.35
9.78
bHCGMOM

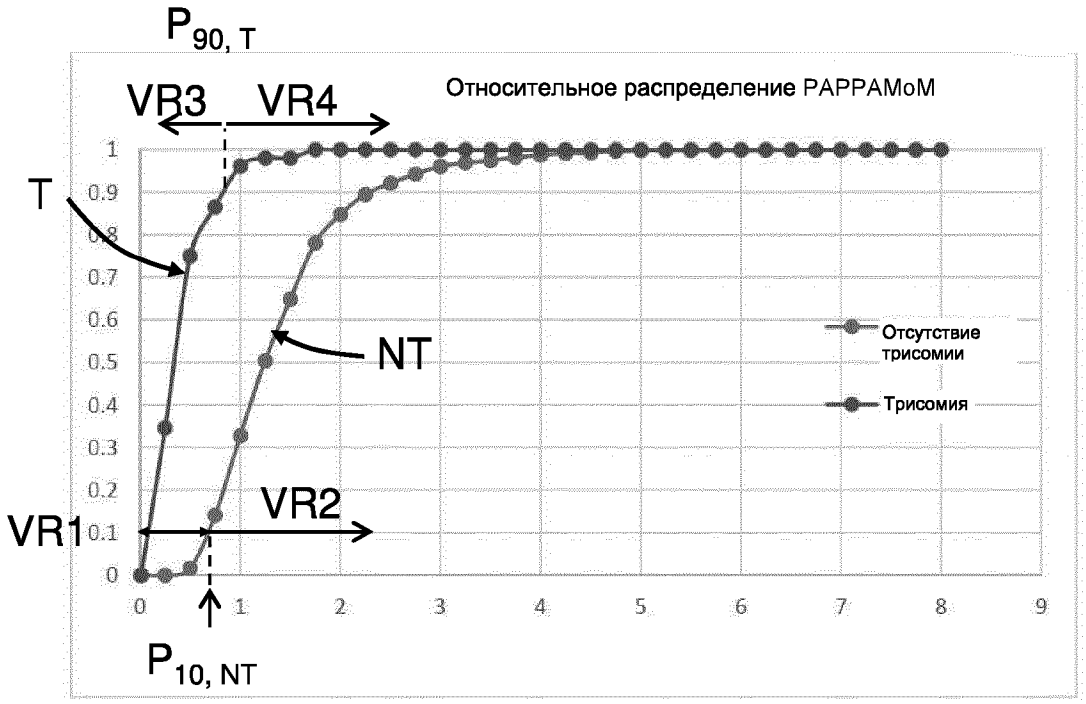
ФИГ. 2A


P90, NT
Кумулятивное распределение bHCGMoM
VR3
VR4
NT
T
VR1
VR2
P10, NT
Отсутствие трисомии
Трисомия
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
7.00
8.00
9.00
10.00

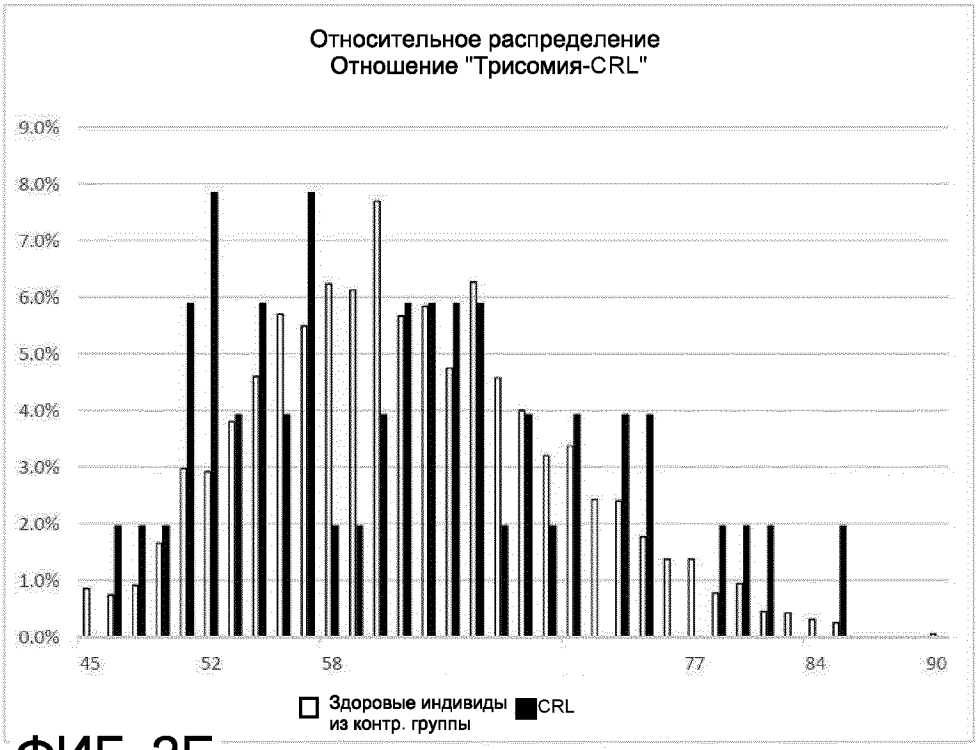
ФИГ. 2B


Относительное распределение PAPPAMoM
Отсутствие трисомии
Трисомия
0.45
0.4
0.35
0.3
0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0
0.01
0.50
1.00
1.50
2.00
2.50
3.00
3.50
4.00
4.50
5.00
5.50
6.00
6.50
7.00
7.50
8.00

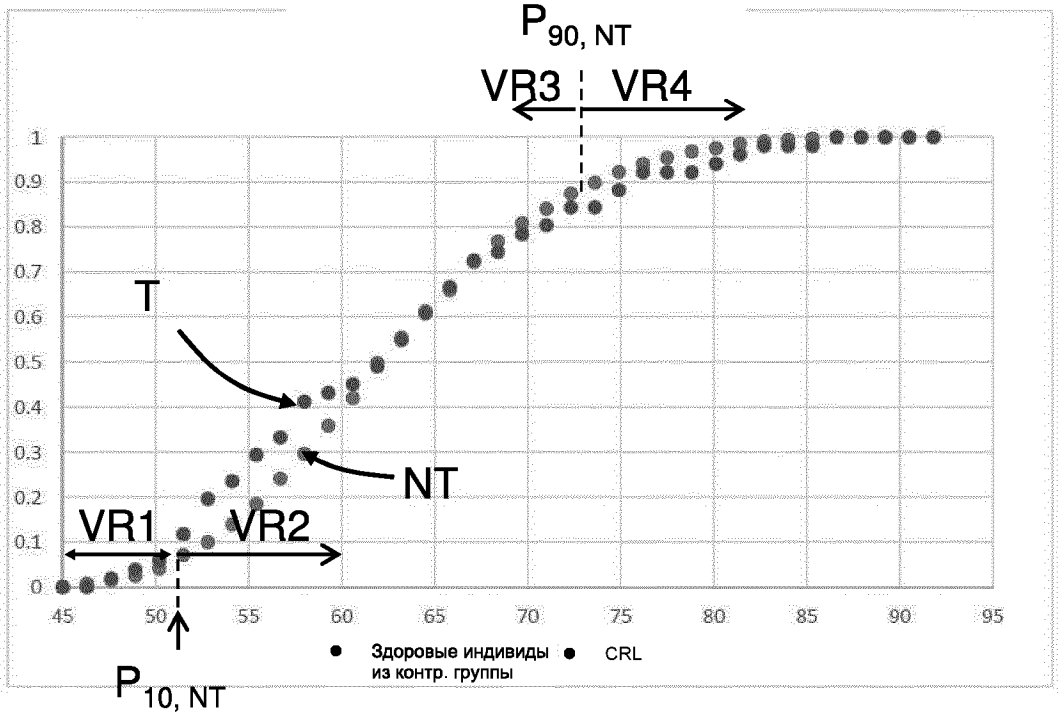
ФИГ. 2C


P90, T
VR3
VR4
Относительное распределение PAPPAMoM
T
NT
VR1
VR2
P10, NT
Отсутствие трисомии
Трисомия
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9

ФИГ. 2D


Относительное распределение
Отношение "Трисомия-CRL"
9.0%
8.0%
7.0%
6.0%
5.0%
4.0%
3.0%
2.0%
1.0%
0.0%
45
52
58
77
84
90
Здоровые индивиды из контр. группы
CRL

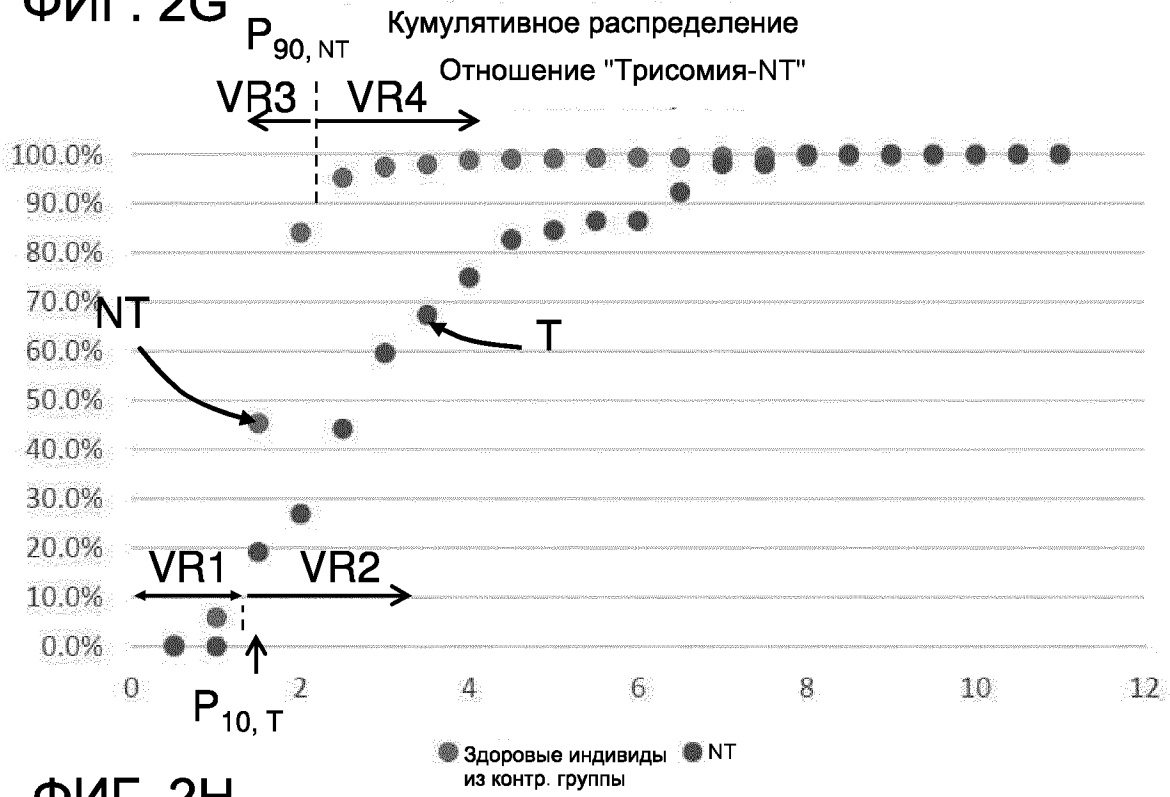
ФИГ. 2E


P90, NT
VR3
VR4
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
T
NT
VR1
VR2
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
P10, NT
Здоровые индивиды из контр. группы
CRL

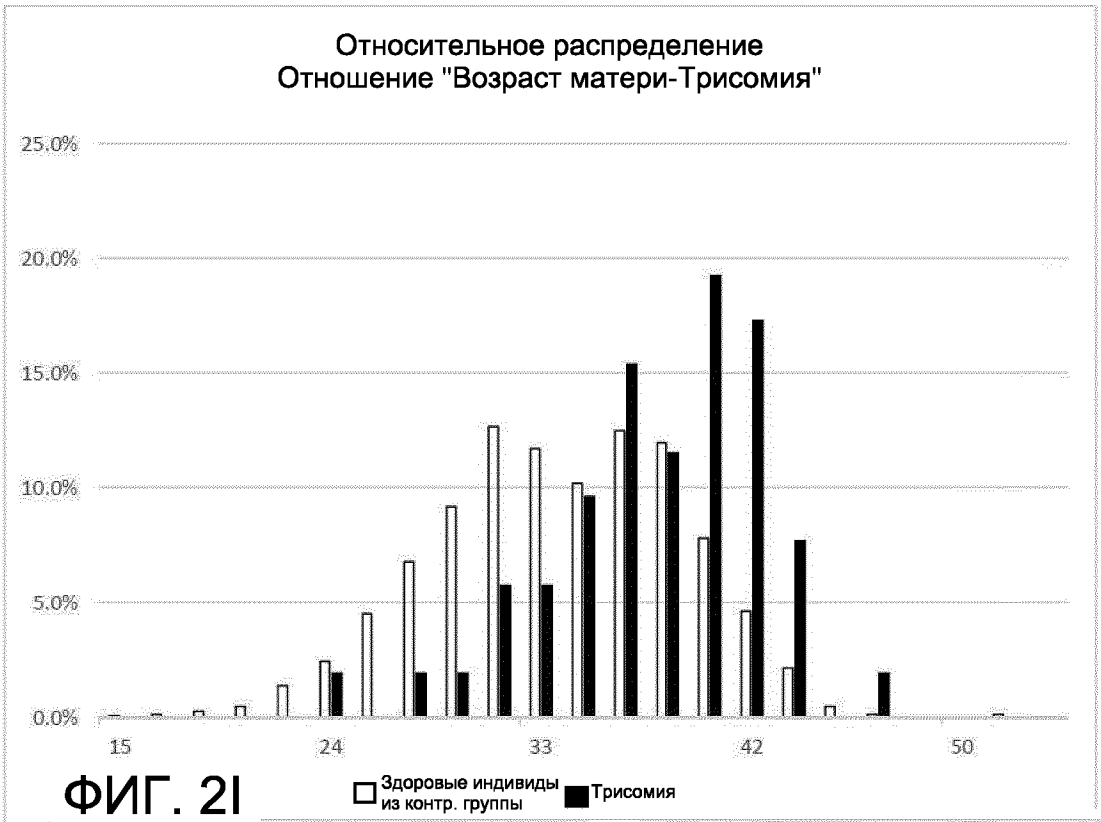
ФИГ. 2F

Относительное распределение
Отношение "Трисомия-NT"
45.0%
40.0%
35.0%
30.0%
25.0%
20.0%
15.0%
10.0%
5.0%
0.0%
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
4.0
4.5
5.0
5.5
6.0
6.5
7.0
7.5
8.0
8.5
9.0
9.5
10.0
10.5
11.0
Здоровые индивиды из контр. группы
NT

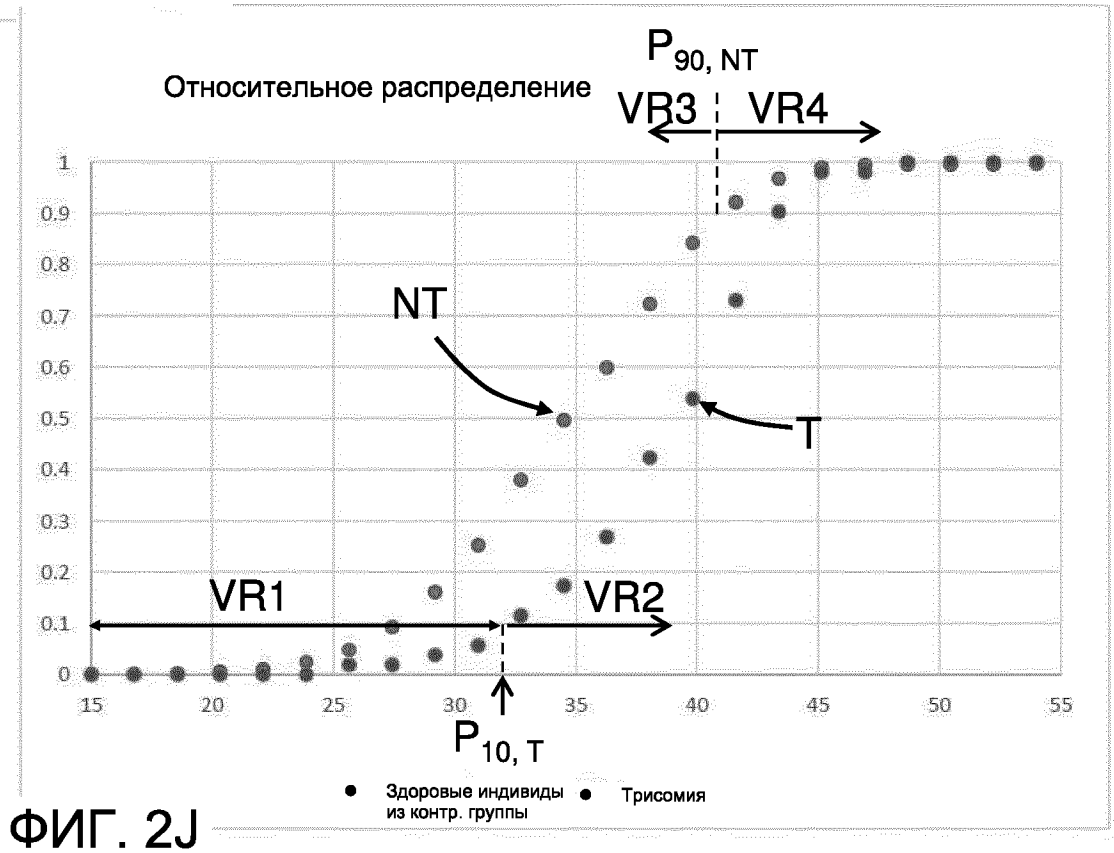
ФИГ. 2G


Кумулятивное распределение
Отношение "Трисомия-NT"
P90, NT
VR3
VR4
100.0%
90.0%
80.0%
70.0%
60.0%
50.0%
40.0%
30.0%
20.0%
10.0%
0.0%
NT
T
VR1
VR2
0
2
4
6
8
10
12
P10, T
Здоровые индивиды из контр. группы
NT

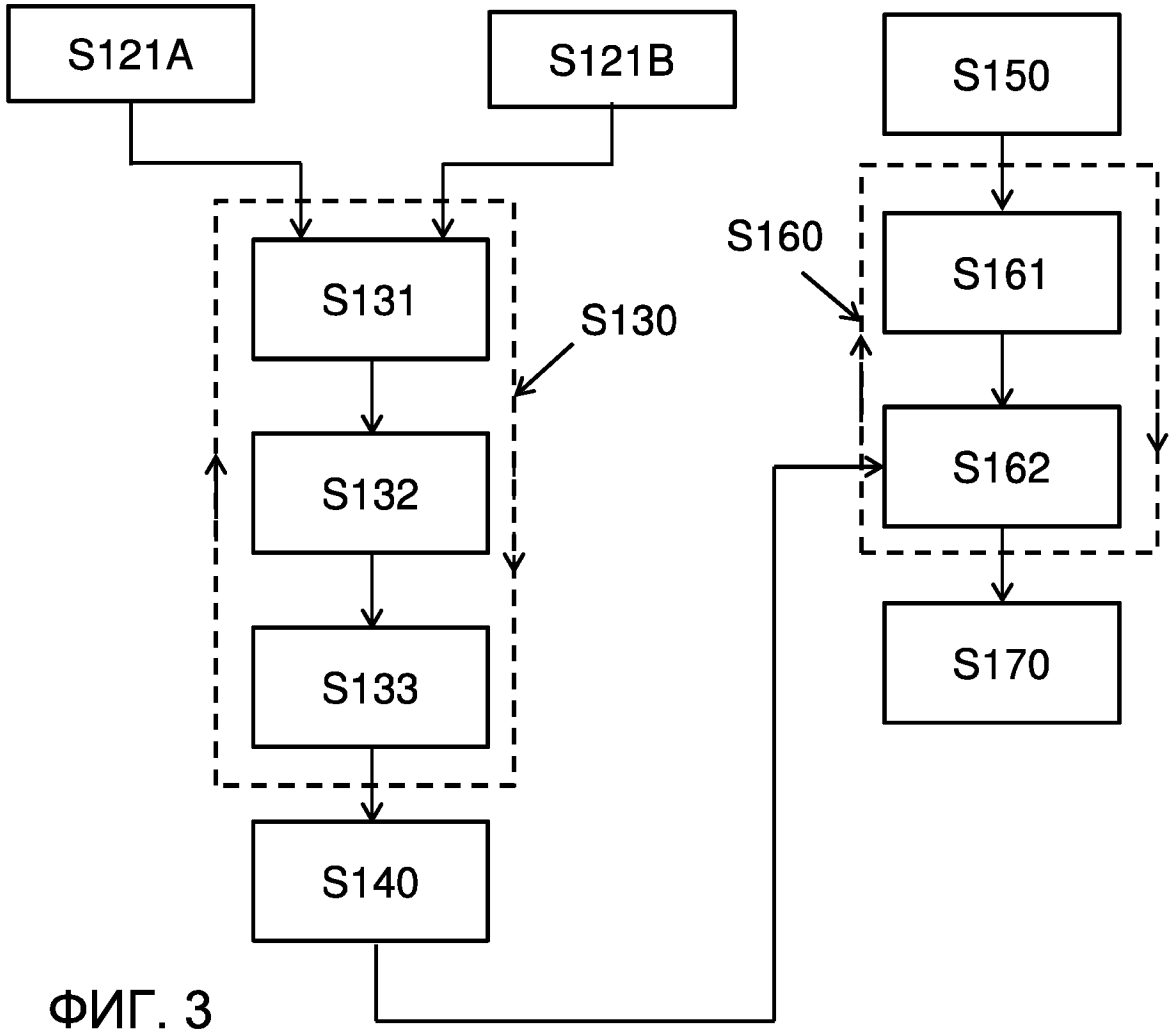
ФИГ. 2H


Относительное распределение
Отношение "Возраст матери-Трисомия"
25.0%
20.0%
15.0%
10.0%
5.0%
0.0%
15
24
33
42
50
Здоровые индивиды из контр. группы
Трисомия

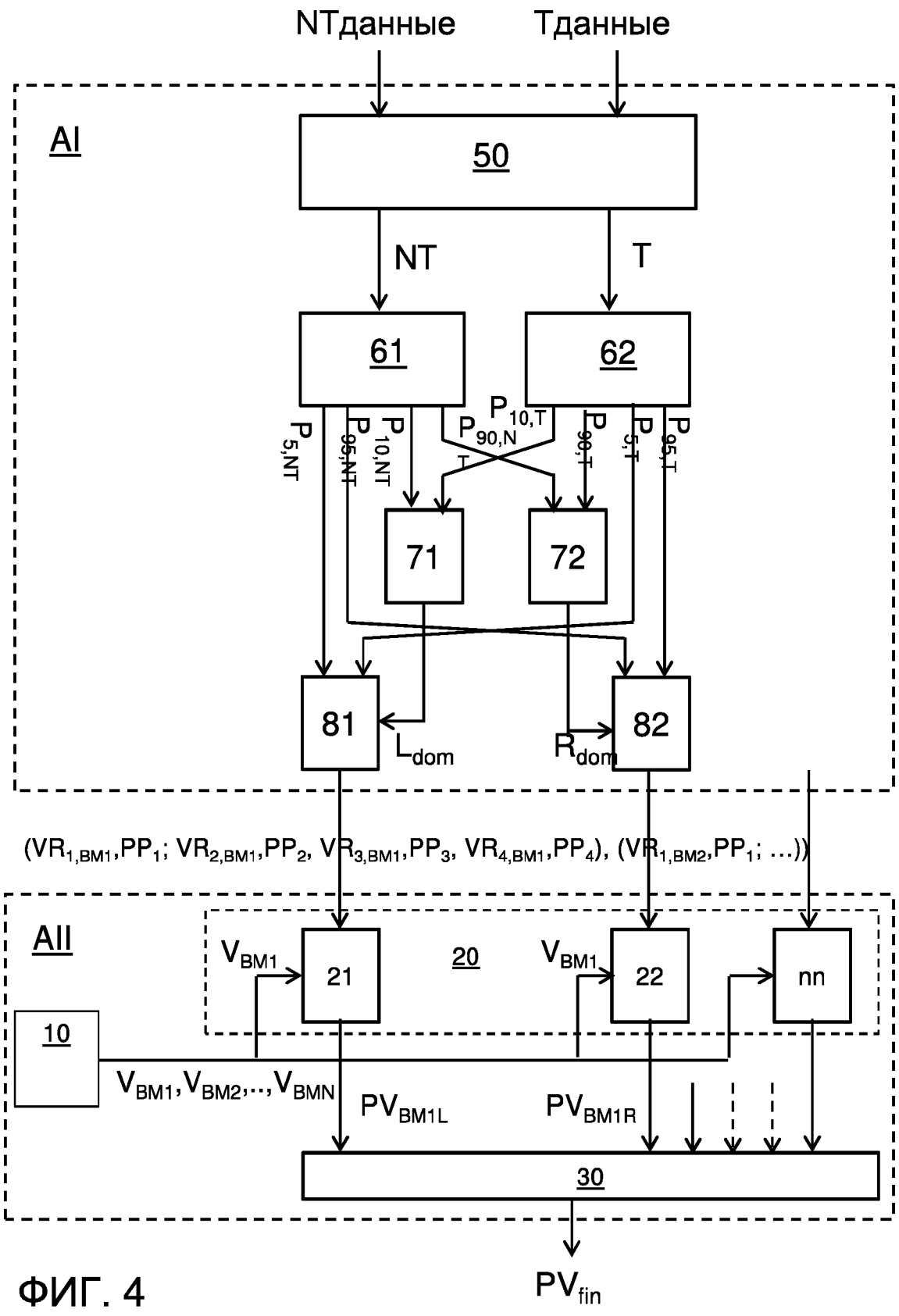
ФИГ. 2I


Относительное распределение
P90, NT
VR3
VR4
NT
T
VR1
VR2
P10, T
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
15
20
25
30
35
40
45
50
55
Здоровые индивиды из контр. группы
Трисомия

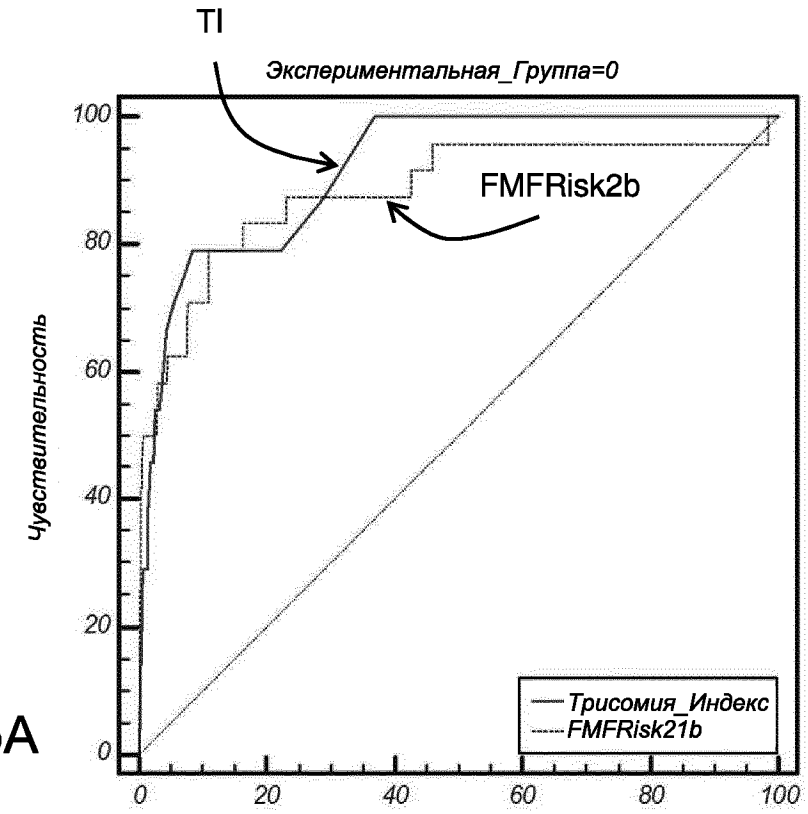
ФИГ. 2J


S121A
S121B
S131
S130
S132
S133
S140
S150
S160
S161
S162
S170

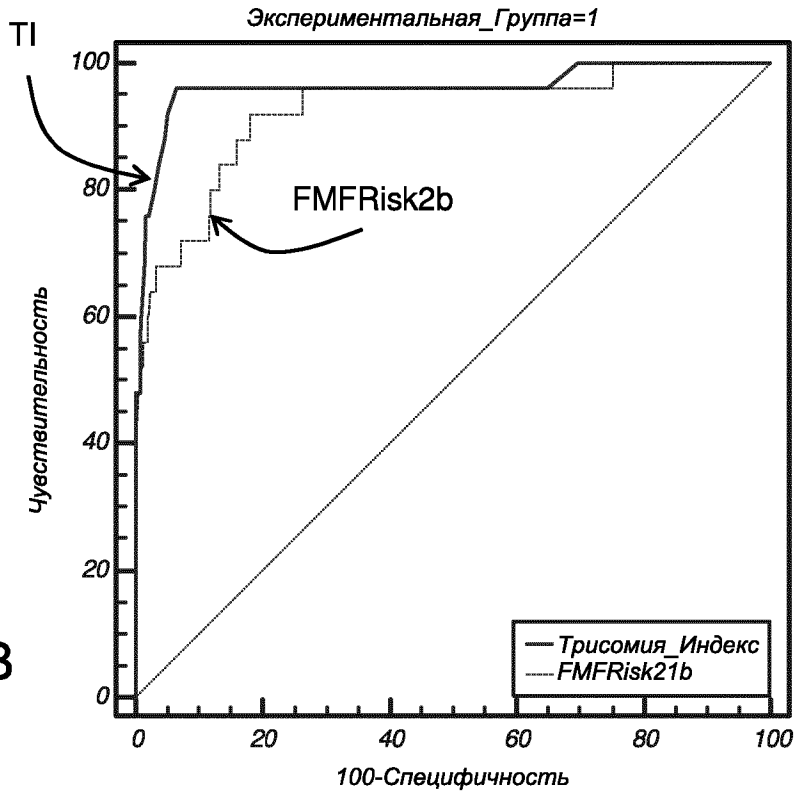
ФИГ. 3


NTданные
Тданные
AI
50
NT
T
61
62
$P_{5,NT}$
$P_{95,NT}$
$P_{10,NT}$
$P_{90,N}$
$P_{10,T}$
$P_{90,T}$
$P_{5,T}$
$P_{95,T}$
71
72
81
82
$L_{dom}$
$R_{dom}$
$(VR_{1,BM1},PP_1; VR_{2,BM1},PP_2, VR_{3,BM1},PP_3, VR_{4,BM1},PP_4), (VR_{1,BM2},PP_1; ...))$
AII
$V_{BM1}$
21
20
$V_{BM1}$
22
nn
10
$V_{BM1},V_{BM2},..,V_{BMN}$
$PV_{BM1L}$
$PV_{BM1R}$
30
$PV_{fin}$

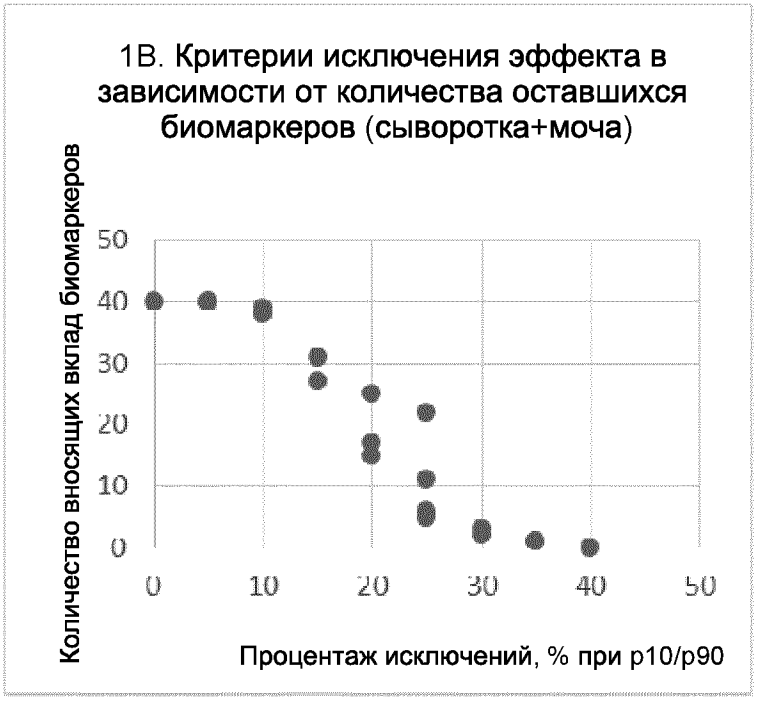
ФИГ. 4


TI
Экспериментальная_Группа=0
FMFRisk2b
Чувствительность
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
Трисомия_Индекс
FMFRisk21b

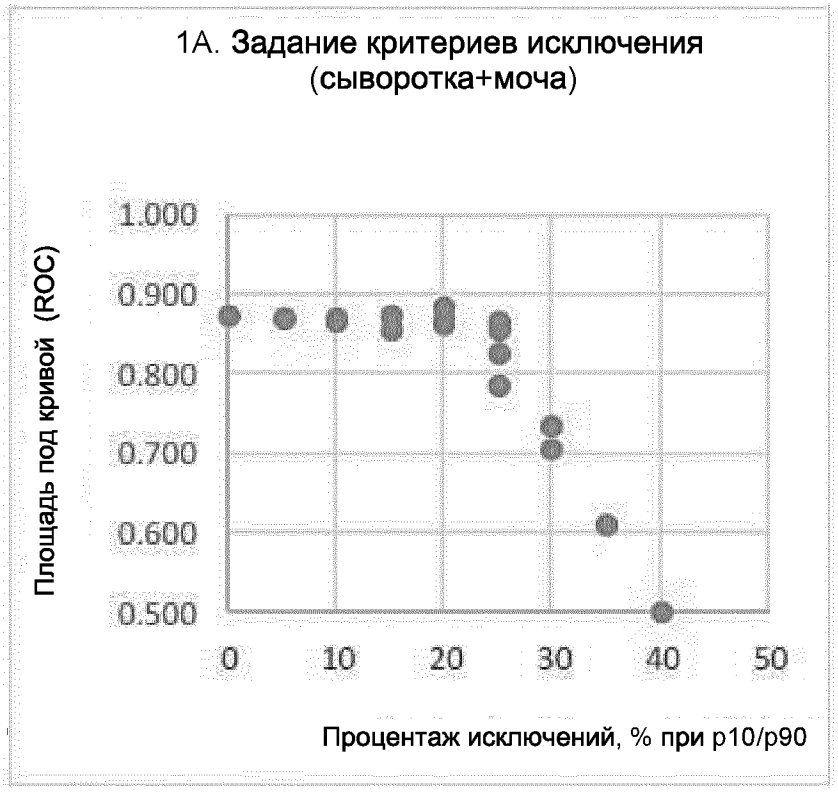
ФИГ. 5A


Экспериментальная_Группа=1
TI
FMFRisk2b
Чувствительность
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
100-Специфичность
Трисомия_Индекс
FMFRisk21b

ФИГ. 5B

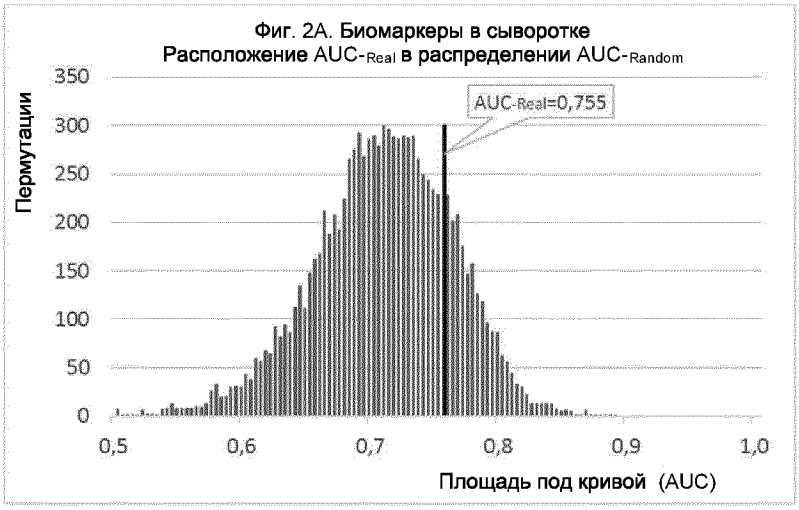

1B. Критерии исключения эффекта в зависимости от количества оставшихся биомаркеров (сыворотка+моча)
Количество вносящих вклад биомаркеров
50
40
30
20
10
0
0
10
20
30
40
50
Процентаж исключений, % при p10/p90

ФИГ. 6A

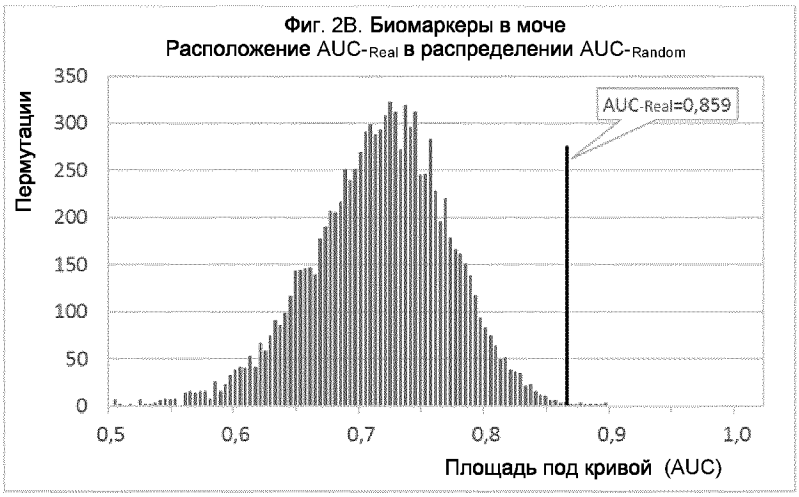

1A. Задание критериев исключения (сыворотка+моча)
Площадь под кривой (ROC)
1.000
0.900
0.800
0.700
0.600
0.500
0
10
20
30
40
50
Процентаж исключений, % при p10/p90

ФИГ. 6B

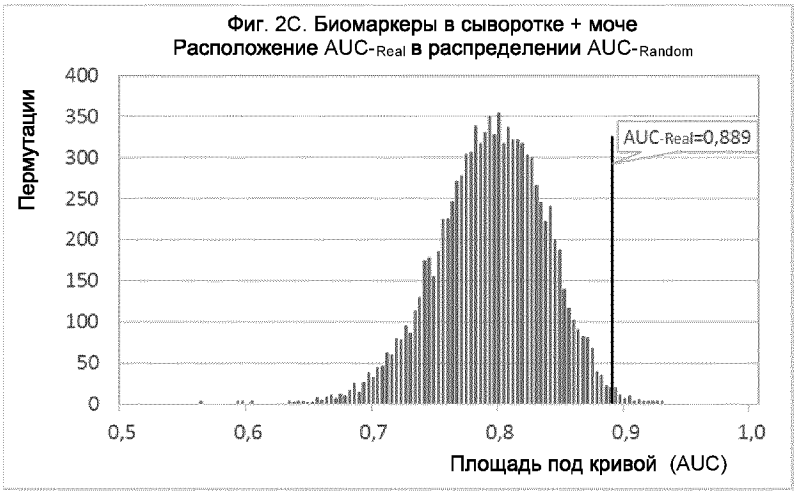
ФИГ. 7A

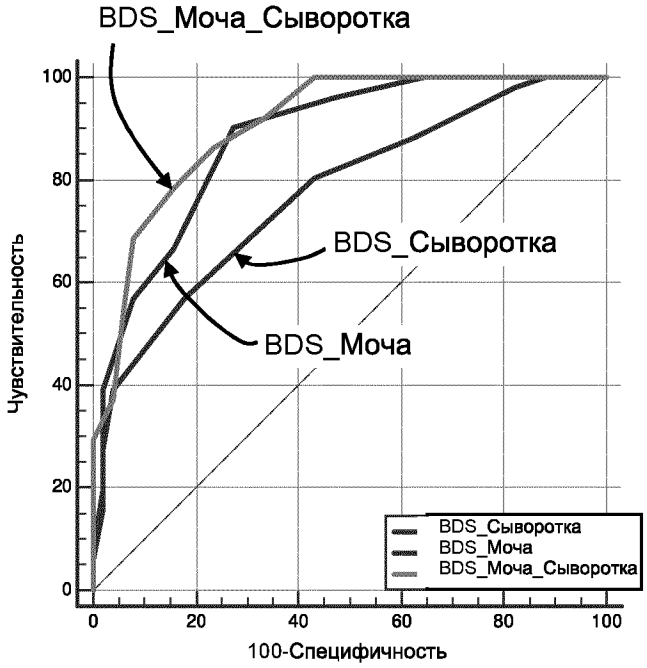



ФИГ. 7B




ФИГ. 7C




BDS_Моча_Сыворотка
BDS_Сыворотка
BDS_Моча
Чувствительность
100-Специфичность
0
20
40
60
80
100
BDS_Сыворотка
BDS_Моча
BDS_Моча_Сыворотка

ФИГ. 8